

JP2002293764

Title:
AMINOETHANOL DERIVATIVE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine having an inhibitory activity against a cholesteryl ester-transferring protein and useful as a blood lipid-reducing agent, etc.

✓ **SOLUTION:** This aminoethanol derivative is a compound expressed by the formula (I) (wherein, Ar<1> is an aromatic ring which may have substituent(s) Ar<2> is an aromatic ring having substituent(s); OR' is hydroxy which may be blocked; R is an acyl; R' is H or a hydrocarbon group which may have substituent(s)) or its salt.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-293764

(P2002-293764A)

(43) 公開日 平成14年10月9日 (2002. 10. 9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
C 0 7 C 233/18		C 0 7 C 233/18	4 C 0 2 2
A 6 1 K 31/165		A 6 1 K 31/165	4 C 0 2 3
31/166		31/166	4 C 0 3 3
31/222		31/222	4 C 0 3 7
31/223		31/223	4 C 0 5 5
審査請求 未請求 請求項の数58 O L (全 308 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-17487(P2002-17487)

(22) 出願日 平成14年1月25日 (2002. 1. 25)

(31) 優先権主張番号 特願2001-19280(P2001-19280)

(32) 優先日 平成13年1月26日 (2001. 1. 26)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 郡 正城

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目15番7号

(72) 発明者 ▲濱▼村 和雅

兵庫県川西市萩原台東1丁目25

(72) 発明者 布施 広光

茨城県つくば市春日1丁目7番地9-1404号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

最終頁に続く

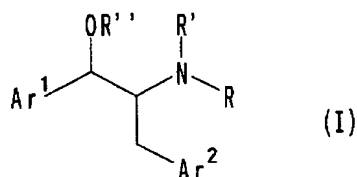
(54) 【発明の名称】 アミノエタノール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 コレステリルエステル転送タンパク阻害作用を有し、血中脂質低下剤等として有用な医薬を提供する。

【解決手段】 式

【化1】

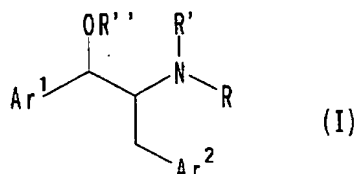


〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'¹は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を、 OR' は保護されていてもよい水酸基を、 R はアシル基を、 R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩（ただし、ベンジル-〔2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く）。

【請求項2】 Ar^1 が置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Ar^1 が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Ar^2 が置換基を有する5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Ar^2 が置換基を有するフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R が式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 R^{10} が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である請求項6記載の化合物。

【請求項8】 R' が水素原子またはアシル基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R' が式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 R^{10} が置換基を有していてもよいアルキル基である請求項8記載の化合物。

【請求項11】 R' が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項12】 R' が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項13】 R が式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基であり、 R' が水素原子であり、 R' が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項14】 Ar^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基であり、 Ar^2 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_6-10 アリール-カルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルであり、 R' が水素原子であり、 R' が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項15】 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である請求項14記載の化合物。

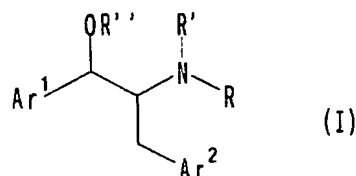
【請求項16】 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよいナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルである請求項14記載の化合物。

【請求項17】 $N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド、N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2,$

2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミドまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項18】 式

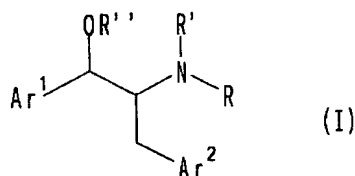
【化2】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ(ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く)。

【請求項19】 式

【化3】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項20】 コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である請求項19記載の組成物。

【請求項21】 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である請求項19記載の組成物。

【請求項22】 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項19記載の組成物。

【請求項23】 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項19記載の組成物。

【請求項24】 トリグリセリド低下剤である請求項19記載の組成物。

【請求項25】 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項26】 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項27】 不安定狭心症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項28】 PTCAまたはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項29】 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項30】 高脂血症の予防治療剤である請求項1

9記載の組成物。

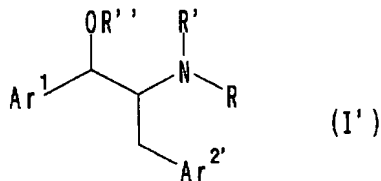
【請求項31】 脳梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項32】 脳卒中の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項33】 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項19記載の組成物。

【請求項34】 式

【化4】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar^{2'}は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤。

【請求項35】 高脂血症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項36】 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項37】 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項38】 不安定狭心症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項39】 PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項40】 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項41】 脳梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項42】 脳卒中の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項43】 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項34記載の剤。

【請求項44】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

【請求項45】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法。

【請求項46】 コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項47】 高脂血症の予防・治療のための医薬の

製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項48】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法。

【請求項49】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法。

【請求項50】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法。

【請求項51】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法。

【請求項52】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法。

【請求項53】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法。

【請求項54】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法。

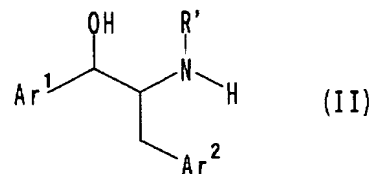
【請求項55】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法。

【請求項56】 請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

【請求項57】 コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

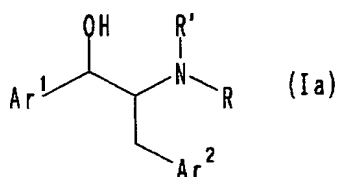
【請求項58】 式

【化5】



〔式中の記号は、請求項1記載と同意義〕で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式

【化6】



〔式中の記号は、請求項１記載と同意義〕で表される化合物またはその塩を得、所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする請求項１記載またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害を示す新規アミノエタノール誘導体などに関する。

【0002】

【従来の技術】高コレステロール血症、特に血清中の低密度リポ蛋白（LDL）-コレステロールが高いことが動脈硬化性疾患（例、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞など）の危険因子であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。血清LDL-コレステロールを低下させる薬剤としては、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素を阻害する薬剤が臨床において用いられており、冠動脈疾患が発生する率の低下に対して一定の効果があることが大規模臨床試験において明らかになっている（N. Engl. J. Med., 34, 498-511（1999））が、その効果は十分に満足できるものではない。一方、血清中の高密度リポ蛋白（HDL）-コレステロール濃度が冠動脈疾患の発生率と逆相関を示すことが疫学的に知られており（N. Engl. J. Med., 321, 1311-1316（1989）、Am. Heart J., 110, 1100-1107（1985））、血清HDL-コレステロールを上昇させる薬剤が動脈硬化性疾患を予防、治療するための薬剤として注目されている。コレステリルエステル転送蛋白（CETP）はHDLからLDLおよび超低密度リポ蛋白（VLDL）へのコレステリルエステルの転送を触媒する蛋白質であり（J. Lipid Res., 34, 1255-1274（1993））、コレステロールの逆転送系、すなわち末梢組織から肝臓へのコレステロールの転送に大きく関与している。コレステロールの逆転送系としては主に以下の3つの経路が知られている。

（１）末梢組織に蓄積した遊離コレステロールはHDLにより引き抜かれ、レシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）の作用を受けてHDL上でコレステリルエステルに変換される。HDL上のコレステリルエステルはCETPによりLDLやVLDLにトリグリセリドと交換で転送され、LDL受容体を介して肝臓にコレステロールが転送される。

（２）HDLはアポ蛋白E含有HDLとなった後にLDL受容体を介して肝臓に取り込まれる。

（３）HDL上のコレステリルエステルがHDL受容体を介して直接肝臓に取り込まれる。CETPはコレステロール逆転送系に大きく関与していることから、その血中での活性強度は血中HDL-コレステロール濃度制御に関係があると考えられる。CETPと血中HDL-コレステロール濃度との関連に関しては例えば以下の知見が得られている。ウサギおよびハムスターにおいてCETPモノクローナル抗体によりCETP活性を阻害すると血清HDL-コレステロール濃度が上昇する（J. Clin. Invest., 84, 129-137（1989）、Atherosclerosis, 110, 101-109（1994））。CETPを発現したトランスジェニックマウスおよびトランスジェニックラットにおいてLDL-コレステロール濃度が上昇する（J. Biol. Chem., 266, 10796-10801（1991）、Nat. Med., 5, 1383-1389（1999））。また、疫学的調査から遺伝子変異によりCETP活性が減少または欠損した人では血中HDL-コレステロール濃度が上昇している（Nature, 342, 448-451（1989）、Atherosclerosis, 58, 175-186（1985））。

【0003】以上の知見からCETP活性強度は動脈硬化抑制的であるHDL-コレステロールと逆相関の関係があると考えられ、CETP活性を阻害すれば冠動脈疾患進展に対する危険度を下げることができると期待される。実際、CETP活性は動物種により差があり、CETP活性の高い動物（ウサギなど）においてはコレステロール負荷による動脈硬化が惹起されるが、CETPを有さない動物（ラットなど）では動脈硬化が惹起されにくいことが知られている。また、ウサギにアンチセンスRNAを投与することにより持続的にCETP活性を阻害した場合に、血中HDL-コレステロール濃度が上昇し、動脈硬化病変の進展が抑制された（J. Biol. Chem., 273, 5033-5036（1998））。したがって、CETP活性を抑制する薬剤は、HDLからLDL、VLDLへのコレステロール転送を阻害し、動脈硬化抑制的であるHDL-コレステロールを増加させると同時に動脈硬化促進的であるVLDL-コレステロール、LDL-コレステロールを減少させることにより、動脈硬化性疾患に対して抑制的に働くことが期待される。すなわちCETP活性を抑制する薬剤は、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中等の疾患を予防または治療する薬剤、あるいは動脈硬化の進展抑制剤になることが期待される。CETP阻害作用を有する薬剤としては、例えば国際特許WO99/41237号、lip

ids, 29, 811-818 (1994)、国際特許 WO98/35937号、Atherosclerosis, 128, 59-66 (1997)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-922 (1996)、米国特許第5,925,645号、米国特許第5,932,587号、欧州特許825185号、欧州特許818448号、Angew. Chem., Int. Ed., 38, 3373-3375 (1999)、国際特許WO99/14174号、国際特許WO00/18724号、国際特許WO00/17164号等に開示されている。

【0004】一方、アミノエタノール誘導体としては、例えば、特開平11-286478号に抗ウイルス剤の原料となる化合物として、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが開示され、また、国際特許WO99/45928には自己免疫疾患を改善する作用を有する化合物の原料となる化合物が、特開平11-246437号には消化管粘膜保護作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO98/18794にはキマゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、Letts. Pept. Sci., 2, 229-232 (1995)にはHIV-1プロテアーゼ阻害作用およびDPP-IV阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO93/25574にはアンジオテンシンIキマゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO89/10752にはレトロウイルスプロテアーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、欧州特許第231919号にはレニン阻害作用を有する化合物が、仏国特許第1578851号にはアドレナリン作動作用を有する化合物が、それぞれ開示されているが、これらの化合物が動脈硬化性疾患予防・治療作用を有することの開示はなく、またそれを示唆する記述もない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】血漿HDL-コレステロール(HDL-C)を増加させる薬剤としてはフィブラート系薬剤、ニコチン酸が使用されているが、いずれもHDL-C増加作用は間接的であり、また副作用が懸念されている。HDL-コレステロールを直接増加させ、虚血性心および脳疾患、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性疾患の予防あるいは治療において、十分に満足できる効果を有する新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、下記の特異な置換基を有するアミノエタノール誘導体がコレステロールエステルトランスファープロテイン(CETP)を阻害することにより血漿HDL-Cを増加させ、優れた動脈硬

化性疾患予防・治療作用を発揮することを見い出して、本研究を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は

(1)式

【0008】

【化7】



【0009】〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩(ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く)；

(2) Ar¹が置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(3) Ar¹が置換基を有していてもよいフェニル基である前記(1)記載の化合物；

(4) Ar²が置換基を有する5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(5) Ar²が置換基を有するフェニル基である前記(1)記載の化合物；

(6) Rが式 R¹⁰CO- (R¹⁰は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；

(7) R¹⁰が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である前記(6)記載の化合物；

(8) R'が水素原子またはアシル基である前記(1)記載の化合物；

(9) R'が式 R¹⁰CO- (R¹⁰は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；

(10) R¹⁰が置換基を有していてもよいアルキル基である前記(8)記載の化合物；

(11) R'が水素原子である前記(1)記載の化合物；

(12) R'が水素原子である前記(1)記載の化合物；

(13) Rが式 R¹⁰CO- (R¹⁰は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していても

い複素環基を示す)で表される基であり、R' が水素原子であり、R' が水素原子である前記(1)記載の化合物;

(14) Ar¹がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基であり、Ar²がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₀アリール-カルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルであり、R' が水素原子であり、R' が水素原子である前記(1)記載の化合物;

(15) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である前記(14)記載の化合物;

(16) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよくナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルである前記(14)記載の化合物;

【0010】(17) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド、N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テ

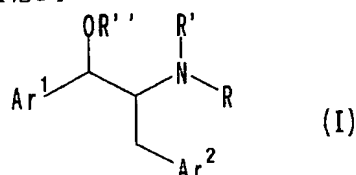
ラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミ

ドまたはその塩である前記(1)記載の化合物；

(18)式

【0011】

【化8】

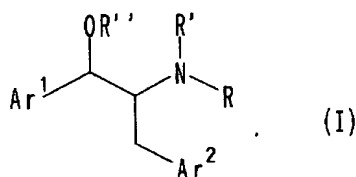


【0012】〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ(ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く)；

(19)式

【0013】

【化9】



【0014】〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

(20) コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である前記(19)記載の組成物；

(21) 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である前記(19)記載の組成物；

(22) 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；

(23) 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；

(24) トリグリセリド低下剤である前記(19)記載の組成物；

(25) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(26) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(27) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(28) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(29) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(30) 高脂血症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(31) 脳梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

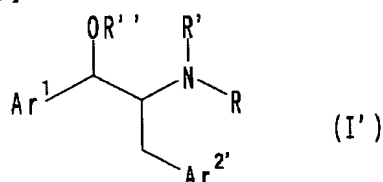
(32) 脳卒中の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；

(33) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(19)記載の組成物；

(34)式

【0015】

【化10】



【0016】〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar^{2'}は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤；

(35) 高脂血症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(36) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(37) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(38) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(39) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(40) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(41) 脳梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(42) 脳卒中の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

(43) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(34)記載の剤；

(44) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；

(45) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量

を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法；

(46) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(47) 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(48) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法；

(49) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法；

(50) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法；

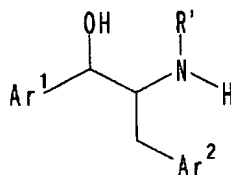
(51) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法；

(52) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法；

(53) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法；

(54) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法；

(55) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量

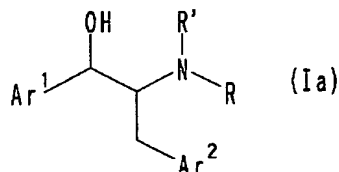


(II)

【0018】[式中の記号は、前記(1)記載と同意義]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式

【0019】

【化12】



(Ia)

【0020】[式中の記号は、前記(1)記載と同意義]で表される化合物またはその塩を得、所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする前記(1)記

を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法；

(56) 急性冠動脈症候群の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(57) 急性心筋梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(58) 不安定狭心症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(59) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(60) 高脂血症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(61) 脳梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(62) 脳卒中の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(63) 動脈硬化巣の進展抑制剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(64) 前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；

(65) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；

(66) 式

【0017】

【化11】

載またはその塩の製造法などに関する。

【0021】本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えばR¹COOH、R¹OCOOHなどのカルボン酸、例えばR¹SO₃Hなどのスルホン酸、例えばR¹SO₂Hなどのスルフィン酸、例えばR¹OPO(O R²)OHなどのリン酸、例えばR¹N(R²)COOHなどのカルバミン酸(R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的にはR¹CO、R¹OCO、R¹SO₂、R¹SO、R¹OPO(OR²)、R¹N(R²)CO(R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R²は水素

原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。

【0022】本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラキル基、アリール基などを示す。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、後述する「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状の C_{1-15} アルキル基」などが用いられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「 C_{3-10} シクロアルキル基」などが用いられる。

【0023】該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキシ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど)、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、カルボキシル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、(vi)カルボキシル基、(vii) C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、(viii)スルホ基($-SO_2OH$)、(ix)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(x)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ- C_{1-4} アルキル基、フェノキシ- C_{1-4} アルコキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{2-4} アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基(例えば、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp-ブロモフェノキシなど)、ピリジロキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロア

ルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{2-4} アルケニル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキシ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基および C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ- C_{1-4} アルキル基、ピリジルチオ- C_{1-4} アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル- C_{1-4} アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、(xx) C_{1-3} アシルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(xxi)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xxii)4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-アゼチニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ- C_{1-4} アルキル基、(xxiii) C_{1-6} アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルカノイルなど)、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリルインドリルなど)、(xxvi)5ないし10員複素環-カルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チ

アゾリルカルボニル、3-、4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリルカルボニル、1、2、3-または1、2、4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-、3-または4-ピリジルカルボニル、2-、4-または5-ピリジニルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど)、(xxvii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の C_{2-5} アルキレンオキシ基(例えば、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、イソブチレンオキシなど)および(xxviii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状の C_{1-4} アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)などが用いられる。該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよい。

【0024】該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基が挙げられ、該「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ピリジルチオ基などの1ないし3個が用いられる。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 C_{2-18} アルケニル基」などが用いられる。該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「 C_{3-8} シクロアルケニル基」などが用いられる。該「アルケニル基」及び「シクロアルケニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基などが挙げられる。該「 C_{2-6} アルケニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「 C_{2-18} アルキニル基」などが用いられる。該「アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「アルキニル基」の好ましいもの

としては、例えばエチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどの C_{2-6} アルキニル基などが挙げられる。該「 C_{2-6} アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0025】該「アラルキル基」としては、 C_{7-16} アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル- C_{1-6} アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル- C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。該「アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基の他、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、 C_{2-6} アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、 C_{1-3} アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなど)、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイルなど)、モノ-またはジ- C_{1-4} アルケニルカルバモイル基(例えば、N-ビニルカルバモイルなど)などが挙げられ、該「アラルキル基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個有していてもよい。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式の C_{6-14} アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられる。該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「アラルキル基」が有していてもよい置換基の他、オキソ基なども用いられ、該「アリール基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個、好ましくは1または2個有していてもよい。オキソ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノニル、ナフトキノニル、アンスラキノニルなどが挙げられる。「炭化水素基」が、シクロアルキル基、アリール基またはアラルキル基である場合には、例えば、 C_{1-10} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシルなど)、 C_{2-10} アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、フェニル- C_{2-4} アルケニル基(例えばフェニルエチニルなど)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルケニルカルバモイル基(例えば、N-ビニルカルバ

モイルなど)、 C_{6-14} アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル)、 C_{7-20} アラルキル基(例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなど)、スチリル基、オキソ基などで置換されていてもよい。「炭化水素基」の「置換基」は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。また、「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基などの環状基である場合、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{2-5} アルキレンオキシ基などの置換基を有していてもよく、あるいは、これらの環状基同士が縮合して、2環式または3環式の縮合炭化水素基を形成していてもよく、かかる縮合炭化水素基は、前述の「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

【0026】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキソイミダゾリル、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジ

ニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基等の炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環またはその縮合環(ベンゼン環との縮合も含む)等が用いられる。「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等、特に「炭化水素基」がシクロアルキル基、アリール基、アラルキル基である場合の置換基等が用いられる。置換基は、複素環上の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換していてもよい。

【0027】本明細書中で用いられる用語「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1-6のアルキル基などを示す。

【0028】前記式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を示す。 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」および Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有する「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等が用いられる。置換基は、芳香環基の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換していてもよい。 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ基など)などが好ましく、 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。 Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基などが好ましく、 Ar^2 としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。 Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」および Ar^2 として

の「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、アリール基、ヘテロアリール基などが挙げられる。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC₆₋₁₄アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられるが、なかでも、フェニルが好ましく用いられる。該「ヘテロアリール基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-イミダゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員の芳香環基、例えば2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員の芳香環基、またはこれらの5または6員の芳香環基同士またはこれらの5または6員の芳香環基がベンゼン環と結合して形成する縮合環基(好ましくは、2環式の縮合環基)等が用いられる。Ar¹としての「置換基を有しているもよい芳香環基」における「芳香環基」およびAr²としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、それぞれ5または6員の芳香環基が好ましく用いられ、なかでも、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましく用いられる。前記式中、Ar^{2'}は置換基を有しているもよい芳香環基を示す。Ar^{2'}としての「置換基を有しているもよい芳香環基」としては、Ar²としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」およびAr²としての「置換基を有する芳香環基」などと同様なものが挙げられる。

【0029】前記式中、Rはアシル基を示す。該「アシル基」は前述の何れのものであってもよく、例えば、R¹⁰COOH、R¹⁰OCOOHなどのカルボン酸、例えばR¹⁰SO₃Hなどのスルホン酸、例えばR¹⁰SO₂Hなどのスルフィン酸、例えばR¹⁰OPO(OR²⁰)OHなどのリン酸、例えばR¹⁰N(R²⁰)COOHなどのカルバミン酸(R¹⁰は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を示し、R²⁰は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的にはR¹⁰CO、R¹⁰OCO、R¹⁰SO₂、

R¹⁰SO、R¹⁰OPO(OR²⁰)、R¹⁰N(R²⁰)CO(R¹⁰は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を示し、R²⁰は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、R¹⁰で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」、R¹⁰で示される「置換基を有しているもよい複素環基」およびR²⁰で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記R¹で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」、前記R¹で示される「置換基を有しているもよい複素環基」および前記R²で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。Rとしては、式R¹⁰CO-(R¹⁰は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、R¹⁰としては、置換基を有しているもよい環状炭化水素基(例、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいシクロアルケニル基、置換基を有しているもよいアリール基など)、置換基を有しているもよい複素環基などの環状基が好ましく、とりわけ、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいヘテロアリール基などの置換基を有しているもよい芳香環基(Ar¹としての「置換基を有しているもよい芳香環基」と同様な基など)が好ましく用いられる。なかでも、Rとしては、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキルなどから選ばれた置換基1~3個をそれぞれ有しているもよいC₁₋₆アルコキシーカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイルなど)、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニル(好ましくはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルなど)、ベンゾシクロオクテンカルボニルが好ましい。前記式中、OR^{1'}は保護されているもよい水酸基を示す。ここで、R^{1'}は水素原子または水酸基の保護基(好ましくは、R^{1'}は水素原子またはアシル基)を示し、水酸基の保護基としては、例えば、アシル基、置換基を有しているもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有しているもよいフェニル、置換基を有しているもよいC₇₋₁₀アラールキル、置換基を有しているもよいピラニル、置換基を有しているもよいフラニル、置換基を有しているもよいシリルなどが挙げられる。R^{1'}で示される「水酸基の保護基」としてのアシル基は前述の何れのものであってもよく、例えば、R¹⁰COOH、R¹⁰OCOOHなどのカルボン酸、例えばR¹⁰SO₃Hなどのスルホン酸、例えばR¹⁰SO₂Hなどのスルフィン酸、例えばR¹⁰OPO(OR²⁰)OHなどのリン酸、例えばR¹⁰N(R²⁰)COOHなどのカルバミン酸(R¹⁰は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有して

いてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^{10}CO$ 、 $R^{10}OCO$ 、 $R^{10}SO_2$ 、 $R^{10}SO$ 、 $R^{10}OP$ 、 $O(OR^{20})$ 、 $R^{10}N(R^{20})CO$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および R^{20} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「アシル基」としては、式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、 R^{10} としては、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基(例、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基など)などが好ましく、なかでも、置換基を有していてもよいアルキル基などが好ましく、とりわけ、置換基を有するアルキル基(例えば、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基、ピリジルチオ基などから選ばれる置換基1ないし3個を有する C_{1-6} アルキル基など)などが好ましく用いられる。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、該「 C_{1-6} アルキル基」は、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などの置換基を1ないし4個程度有していてもよい。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフェニル基」における「フェニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル」における「 C_{7-10} アラルキル」としては、例えば、ベンジルなどが挙げられ、該「 C_{7-10} アラルキル」が有していてもよ

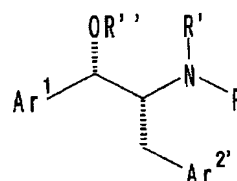
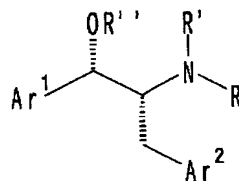
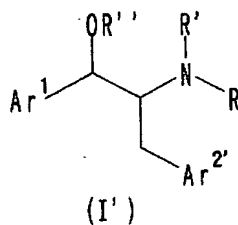
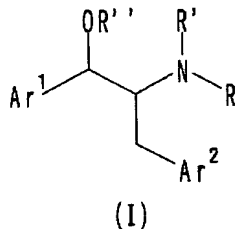
い置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいピラニル基」における「ピラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフラニル基」における「フラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 R' で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいシリル基」における「シリル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキルなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 R' としては、水素原子などが好ましく用いられる。

【0030】前記式中、 R' は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 R' としては、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基(好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイル基およびピリジルチオ基から選ばれた置換基1ないし3個を有していてもよい C_{1-6} アルキル基など)などが好ましく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基などがより好ましく、なかでも、水素原子が好ましく用いられる。前記式(1)で表される化合物またはその塩としては、 R が式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基であり、 R' が水素原子であり、 R' が水素原子である化合物またはその塩； Ar^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基(例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など)であり、 Ar^2 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基(例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など)であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アル

コキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニルまたはベンゾ[*a*]シクロヘプテンカルボニルであり、 R' が水素原子であり、 R が水素原子である化合物またはその塩；などが好ましく用いられる。また、式(Ⅰ)または式(Ⅰ')

【0031】

【化13】



および

【0034】〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物が好ましく用いられる。

【0035】本発明の式(Ⅰ)または式(Ⅰ')で表される化合物の塩としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)などが用いられる。さらに本発明の式(Ⅰ)で表される化合物がカルボン酸などの酸性基を有している場合、式(Ⅰ)で表される化合物は、例えば無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニウムなど)あるいは有機塩基(例えば、トリエチルアミンなどのトリ- C_{1-3} アルキルアミンなど)と塩を形成していてもよい。本発明の式(Ⅰ)で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。本発明の式(Ⅰ)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(Ⅰ)と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ⅰ)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(Ⅰ)に変化する

【0032】〔式中、各記号は前記と同意義〕で表される化合物は、少なくとも2個の不斉炭素を有するので、これらの不斉炭素に基づく光学活性体は少なくとも4個存在するが、その各々およびそれらの任意の混合物も式(Ⅰ)で表される化合物に包含される。また、式(Ⅰ)および式(Ⅰ')で表される化合物としては、式

【0033】

【化14】

る化合物をいう。化合物(Ⅰ)のプロドラッグとしては、化合物(Ⅰ)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(Ⅰ)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジリルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(Ⅰ)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(Ⅰ)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(Ⅰ)から製造することができる。また化合物(Ⅰ)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計16

3頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。また、式(I')で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I')と称することがある〕のプロドラッグとしては、化合物(I)のプロドラッグと同様なものが挙げられる。

【0036】また、化合物(I)または化合物(I')は水和物であってもよい。化合物(I)または化合物(I')の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

【0037】本発明の化合物(I)の好ましい具体例を以下に示す。N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド、N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒ-

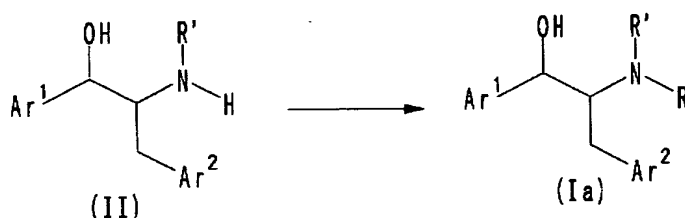
ドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミドおよびこれらの塩など。

【0038】以下に本発明の化合物(I)の合成法を説明するが、以下の各合成法の説明において塩を形成し得る原料化合物は、塩の形で用いてもよく、このような塩としては特に限定されないが、例えば前記化合物(I)で述べたとき塩が用いられる。本発明の化合物(I)において、R'が水素原子である化合物(Ia)は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

(i)

【0039】

【化15】



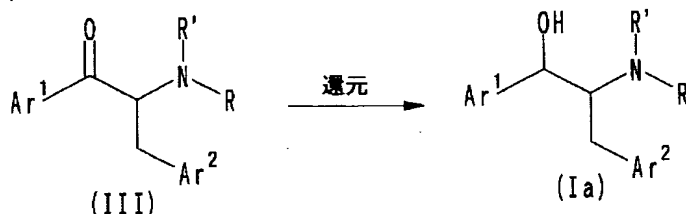
【0040】〔式中の記号は、前記と同意義〕本方法は化合物(II)をアシル化して化合物(I)を得る方法である。化合物(II)を化合物(I)に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば第4版実験化学講座(丸善)第22巻有機合成IV138-151頁、259-271頁、第24巻有機合成VI391-392頁、396-397頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。また、化合物(I)において、R'が水素原子である化合物(Ia)を水酸基の保護反応に付すことにより、R'が水酸基の保護基である化合物(Ib)への変換を行うことが可能であるが、例えば、R'がアシル基である場合

には、本方法に準じて行うこともできる。水酸基への保護基を導入する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) 10-142頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

【0041】(ii)

【0042】

【化16】



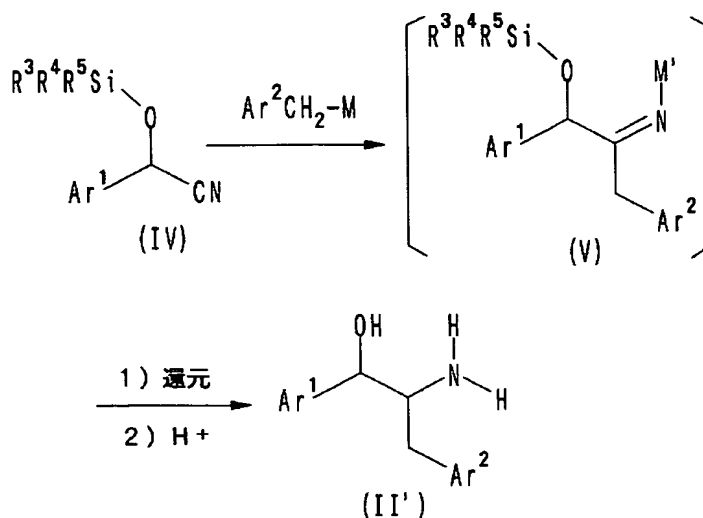
【0043】〔式中の記号は、前記と同意義〕化合物(III)の還元反応では、化合物(III)に対して還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエ

チルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。また、還元剤を用いる還元においては反応制御のために塩化亜鉛、塩化マンガン、塩化アルミニウム、塩化マグネシウムなどの金属ハロゲン化物を触媒量ないしは大過剰(好ましくは0.1ないし2当量)加えて反応を行うこともできる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃(好ましくは-80ないし50℃)で行うことができる。

【0044】化合物(II)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。(i) R'が水素原子である場合

【0045】

【化17】



【0046】〔式中、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルを、Mはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を示し、M'は水素原子またはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を示し、その他の記号は前記と同意義〕

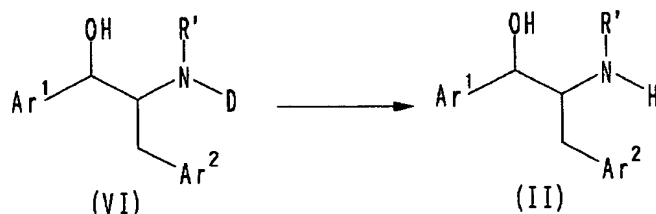
本方法は化合物(IV)にAr²CH₂-Mを反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオン(V)を還元した後、シリルエーテルを酸により脱保護して化合物(II')を得る方法である。該反応では化合物(IV)に対して、Ar²CH₂-Mを1当量ないし大過剰（好ましくは1-10当量）使用する。引き続き行う還元反応は還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボ

ランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1-10当量）使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素（例えば、トルエン、ヘキサンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-80ないし50℃）で行うことができる。還元反応の後、反応混合物に対し塩酸、硫酸、酢酸等の酸の水溶液を加え、シリルエーテルを脱保護して、化合物(II')を得ることができる。

【0047】(ii)

【0048】

【化18】



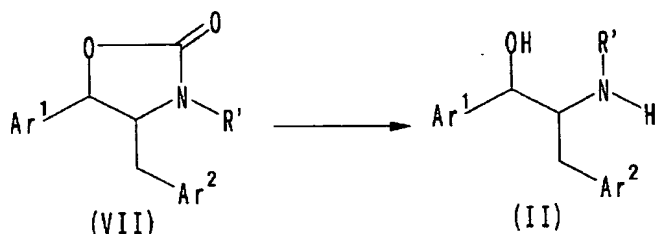
【0049】〔式中、Dはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル等のようなアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義〕

化合物(VI)のアミノ基の保護基を脱保護して化合物

(II)を得る方法である。アミノ基の保護基の除去反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

【0050】(iii)

【化19】



【0051】〔式中の記号は、前記と同意義〕

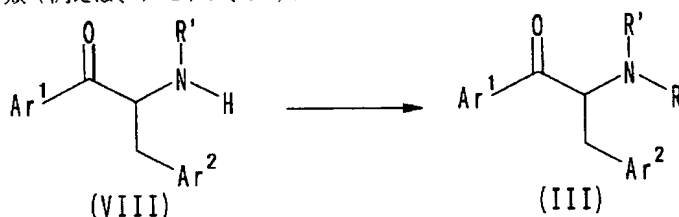
化合物 (VII) の化合物 (II) への変換反応は、水酸化ナトリウムや水素化カリウムなど金属水酸化物の水溶液、塩酸や硫酸などの酸水溶液、ヨウ化トリメチルシリルなど1当量ないし大過剰存在下で行われる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチル

エチルケトンなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、反応温度は-20から200℃（好ましくは0ないし100℃）で行うことができる。

【0052】化合物 (III) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0053】

【化20】



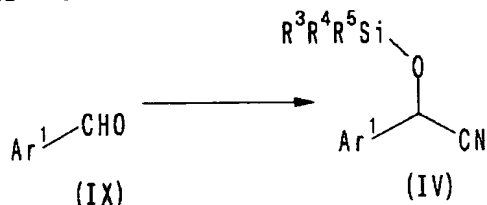
【0054】〔式中の記号は、前記と同意義〕

化合物 (VIII) の化合物 (III) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0055】化合物 (IV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0056】

【化21】



【0057】〔式中の記号は、前記と同意義〕

化合物 (IX) を化合物 (IV) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えばTetrahedron Lett., 26, 4275-4278 (1985)、J.

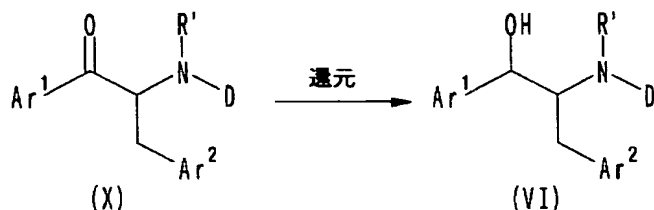
Org. Chem., 51, 413-415 (1986)、Tetrahedron Lett., 28, 513-5516 (1987)、Chem. Lett., 537-540 (1991)、J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1752-1753 (1991)、J. Org. Chem., 55, 1479-1483 (1990)、J. Fluorine Chem., 35, 287-294 (1987)、Tetrahedron Lett., 33, 2159-2162 (1992)、Tetrahedron Lett., 34, 4001-4004 (1992) などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

【0058】化合物 (VI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

(i)

【0059】

【化22】



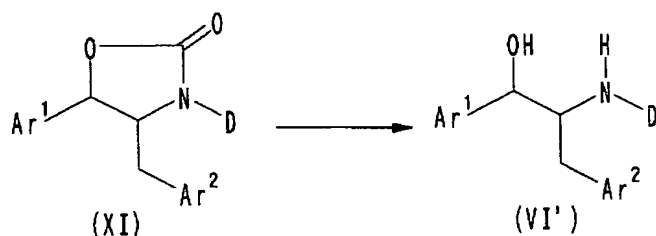
【0060】[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(X)の化合物(VI)への変換反応は、例えば化合物(I)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0061】(i i) R' が水素原子である場合

【0062】

【化23】



【0063】[式中の記号は、前記と同意義]

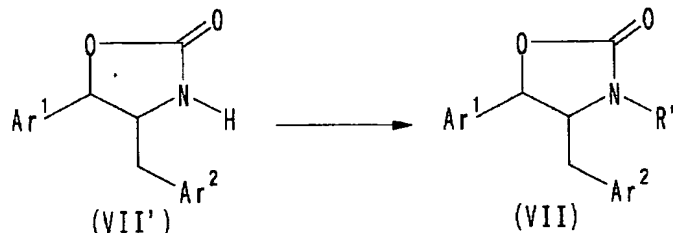
化合物(XI)の化合物(VI')への変換反応は、例えば化合物(II)の合成における(i i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

場合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0065】

【化24】

【0064】化合物(VII)はR' が水素原子ではない



【0066】[式中の記号は、前記と同意義]

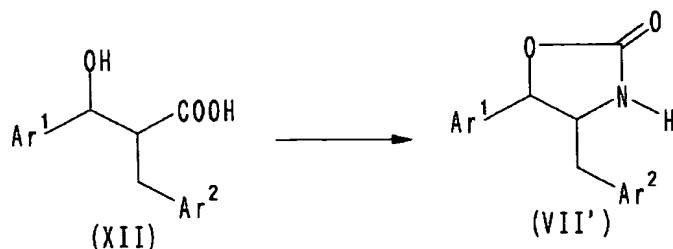
この方法は化合物(VII')をアルキル化剤と反応させて、化合物(VII)を得る方法である。該反応では化合物(VII')に対してアルキル化剤を1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。用いるアルキル化剤としては、ハロゲン化炭化水素、メタンスルホン酸アルキルやp-トルエンスルホン酸アルキルなどのスルホン酸エステル類などが挙げられる。また該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)加えてもよ

い。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0ないし150℃)で行うことができる。

【0067】化合物(VII') (化合物(VII)でR' が水素原子の場合)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0068】

【化25】



【0069】[式中の記号は、前記と同意義]

この方法は化合物(XII)のカルボキシル基をアシルアジドに変換し、これをいわゆるクルチウス(Curtius)転移反応を用いてイソシアネートに誘導、生じたイソシアネートが分子内の水酸基と環化反応して化合物(VII')を得る方法である。該反応の中でアシルアジドは、例えば以下に述べる3つの方法で合成することができる。

【0070】A法：まず、化合物(XII)を1当量ないし大過剰のハロゲン化剤(例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、五塩化リンなど)で処理してハロゲン化アシルに変換する。本反応ではピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。該反応は、反応促進剤としてN,N-ジメチルホルムアミドを触媒量加えてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。得られたハロゲン化アシルを、1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩(例えばアジ化ナトリウムなど)と反応させてアシルアジドを生成する。本反応ではピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。

【0071】B法：化合物(XII)をA法で述べた方法でハロゲン化アシルに変換した後、これを1当量ないし大過剰のヒドラジンと処理してヒドラジドにする。本反

応ではピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。得られたヒドラジドを1当量ないし大過剰の亜硝酸(酸存在下で例えば亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸金属塩から発生させることもできる)と処理してアシルアジドを生成する。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし50℃)で行うことができる。

【0072】C法：化合物(XII)に1当量ないし大過剰のジフェニルホスホリルアジドを反応させてアシルアジドを生成する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビスクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン、1,4-ジアザビスクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃で行うことができる。

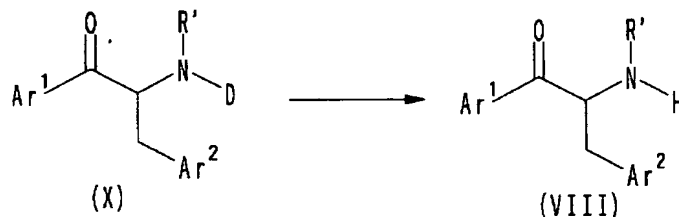
【0073】得られたアシルアジドをクルチウス転移反応に供することにより、イソシアネートに誘導する。該反応は得られたアシルアジドを30から200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。本反応条件下で、クルチウス反応に引き続く分子内環化反応を同一系内で進行させ、化合物(VII')へ誘導することもできる。クルチウス反応により得られたイソシアネートの化

合物(VII')への誘導は、イソシアネートを、30から200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。化合物(XII)から化合物(VII')までの一連の反応はそれぞれの中間体を単離することなく、同一系内で行うこともできる。

【0074】化合物(VIII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0075】

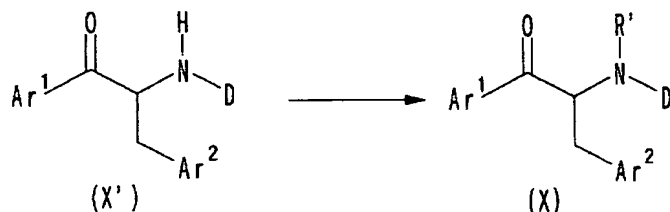
【化26】



【0076】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(X)の化合物(VIII)への変換反応は、例えば化合物(II)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0077】化合物(X)はR'が水素原子ではない場



【0079】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(X')の化合物(X)への変換反応は、例えば化合物(VII)の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0080】化合物(X') (化合物(X)でR'が水素

合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

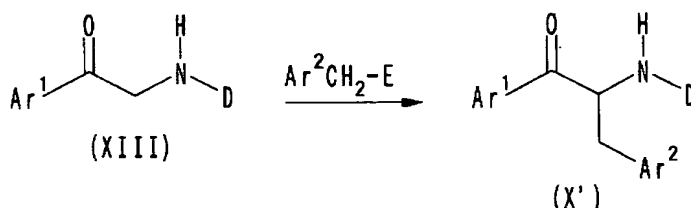
【0078】

【化27】

原子の場合)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0081】

【化28】



【0082】〔式中、Eはクロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のような脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義〕

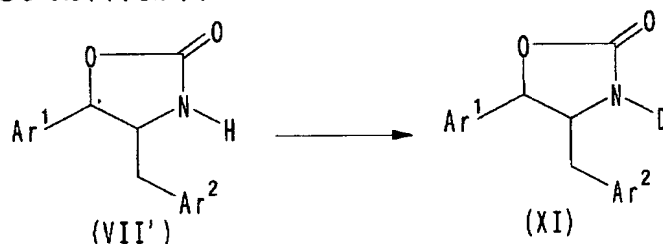
本反応は化合物(XIII)を塩基性化合物存在下で $\text{Ar}^2\text{CH}_2\text{-E}$ と反応させて化合物(X')を得る方法である。該反応では化合物(XIII)に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰の $\text{Ar}^2\text{CH}_2\text{-E}$ を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)などが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコー

ル類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から80℃)で行うことができる。

【0083】化合物(XI)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0084】

【化29】



【0085】〔式中の記号は、前記と同意義〕

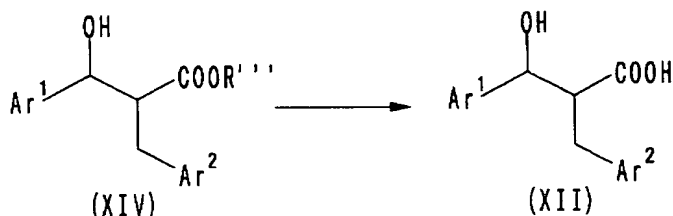
本反応は化合物(VII')を塩基性化合物存在下でアミノ基の保護基を導入するための試薬と反応させて化合物(XI)を得る方法である。該反応では化合物(VII')に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰のアミノ基の保護基を導入するための試薬を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)などが挙げられる。この際用いるアミノ基の保護基を導入するための試薬としては、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、酢酸クロリド、クロロ炭酸ベンジル、二炭酸ジ-tert-ブチ

ルなどが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から80℃)で行うことができる。

【0086】化合物(XII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0087】

【化30】



【0088】〔式中、R''は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルを示し、その他の記号は前記と同意義〕
化合物(XIV)のエステル基を加水分解して化合物(XI I)を得る方法である。エステル基の加水分解反応は、

自体すべて公知の反応であり、それらの条件に従って行うことができる。

【0089】化合物(XII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0090】

【化31】

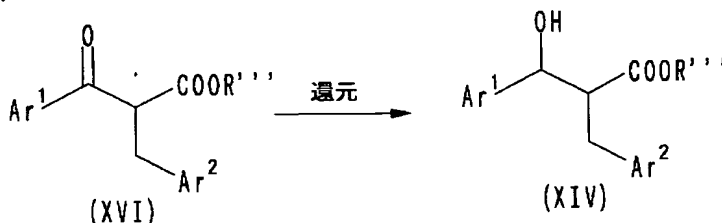


【0091】〔式中の記号は、前記と同意義〕
化合物(XV)のアミノ基に保護基を導入して化合物(XI I)を得る方法である。アミノ基を保護基で保護する反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に従って行うことができる。

【0092】化合物(XIV)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0093】

【化32】



【0094】〔式中の記号は、前記と同意義〕
化合物(XVI)の化合物(XIV)への変換反応は、例えば化合物(I)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0095】化合物(XV)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0096】

【化33】

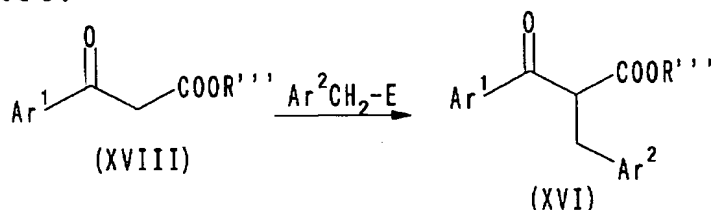


【0097】〔式中の記号は、前記と同意義〕
化合物(XVII)の還元反応では触媒存在下における接触水素添加などを用いることができる。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類(例えば、メ

タノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃(好ましくは-70から50℃)で行うことがで

きる。

【0098】化合物(XVI)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



【0100】〔式中の記号は、前記と同意義〕
化合物(XVIII)の化合物(XVI)への変換反応は、例えば化合物(X')の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。なお、原料化合物である化合物(XVIII)は例えば、Heterocycles, 23, 2277-2287 (1985)、J. Org. Chem., 53, 869-873 (1988)、J. Org. Chem., 53, 873-875 (1986)、Chem. Pharm. Bull., 38, 103-109 (1990)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹COOHから、J. Am. Chem. Soc., 109, 7488-7494 (1987)、J. Org. Chem., 53, 2968-2971 (1988)、Tetrahedron Lett., 32, 7731-7734 (1991)などに記載ある

【0099】

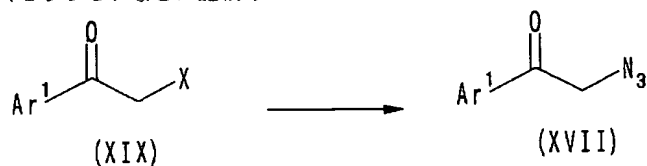
【化34】

いは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹C(=O)Clから、J. Heterocyclic Chem., 22, 1033-1034 (1985)、J. Heterocyclic Chem., 25, 1737-1740 (1988)、J. Med. Chem., 34, 798-806 (1991)、Tetrahedron, 46, 4473-4486 (1990)、J. Org. Chem., 64, 1512-1519 (1999)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹C(=O)CH₃から、合成することができる。

【0101】化合物(XVII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0102】

【化35】



【0103】〔式中、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義〕

本反応は化合物(XIX)を1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩(例えばアジ化ナトリウムなど)と反応させて化合物(XVII)を得る方法である。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から50℃)で行うことができる。

【0104】また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を

有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁-₆アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、C₆-₁₀アリール-オキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、C₇-₁₀アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、C₁-₆アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁-₆アルキ

ル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 C_{7-10} アラルキル(例えば、ベンジルなど)、 C_{1-6} アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、 C_{6-10} アリールオキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、 C_{7-10} アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{7-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0105】反応混合物からの化合物(I)およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段(例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー)に従って行われる。かくして得られる化合物(I)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和等)によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。さらに、化合物(I)が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

【0106】本発明の化合物(I)および化合物(I')は低毒性で、医薬品として有用であり、コレステリルエステル転送蛋白阻害作用を有し、優れたHDL-コレステロール上昇作用、LDL-コレステロール低下作用、VLDL-コレステロール低下作用およびトリグリセリド低下作用を有する。それゆえ、本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等)の高脂血症、特に高LDL-コレステロール血症、高リポ蛋白血症および高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血症、並びにそれから生じる

アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術(PTCA)あるいはステント留置後の動脈再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中(脳梗塞、脳塞栓、脳出血など)、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防あるいは動脈硬化の進展抑制などに特に適している。本発明の化合物(I)および化合物(I')は、LDL-コレステロール低下作用を有するがHDL-コレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LDL-コレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死的な疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDL-コレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状(例えば、難治性の高脂血症など)にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死的な疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

【0107】化合物(I)および化合物(I')は、原末のままでよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の予防治療剤は、化合物(I)または化合物(I')を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物(I)および化合物(I')の本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物(I)または化合物(I')以外の他の医薬成分を含有していてもよく、こ

これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

【0108】具体的には、錠剤の製造法は、化合物（I）または化合物（I'）をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物（I）または化合物（I'）をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物（I）または化合物（I'）の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物（I）または化合物（I'）の一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピ

ルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 812等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300 μ mであり、好ましくは、約1ないし約150 μ m、さらに好ましくは約2ないし約100 μ mである。マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0109】これらの疾患の治療において、化合物（I）および化合物（I'）は単独で予防及び／又は治療のために使用されてもよく、またその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせ可能な成分としては、例えば、（1）フィブラート類（例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィプロジル、フェノフィブラート等）などのPPAR α 作動薬、ニコチン酸、その誘導体及び類縁体（例えば、アシビモックス、プロブコール等）、（2）胆汁酸結合樹脂（例えば、コレステラミン、コレステポール等）、コレステロール吸収を抑制する化合物（例えば、シトステロール、ネオマイシン等）、（3）コレステロール生合成を阻害する化合物（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、セリバチタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬）、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬（例えば、NB-598及びその類縁化合物等）、スクアレン合成酵素阻害薬（例えば、ベンゾキサゼピン誘導体等）等が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシスクアレンーラノステロールサイクラゼ（例えば、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インダン誘導体等）、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（implitapide等）等である。また、糖尿病治療薬〔アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類〕；甲状腺機能低下症治療薬〔乾燥甲状腺（チレオイ

ド)、レボチロキシナトリウム(チラーヂンS)、リオチロニンナトリウム(サイロニン、チロミン);ネフローゼ症候群治療薬:プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン);抗凝固療法剤(ジビリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼパ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、Xa阻害剤);慢性腎不全治療薬[利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル(レニベース))及びCa拮抗薬(マニジピン)、 α 受容体遮断薬、AII拮抗薬(カンデサルタン)〕などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0110】さらに化合物(I)および化合物(I')は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下により腫瘍増殖が抑えられることが報告されている(Lancet 339:1154-1156, 1992)。したがって、化合物(I)および化合物(I')はLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA(経皮的血管形成術)あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDL-コレステロールおよびVLDL-コレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0111】本発明の化合物の更に可能な用途として、胆石の予防および治療が挙げられる。胆汁液中のコレステロールがその最高溶解度を越えたときにコレステロールの沈殿を生じ、胆石を形成する。フィブラート類の脂質低下薬は胆汁への中性ステロイド分泌を増加させ、また胆石形成の感受性を上昇させる。これとは対照的に、ロバスタチンまたはアラバスタチンの様なコレステロール合成阻害薬は胆石形成を促進しないが、胆汁中コレステロール濃度の低下を生じるため胆石形成指数を低下し得る(Gut 31:348-350, 1990)。さらに、ウルソデオキシ胆汁酸と組み合わせると、ロバスタチンは胆石溶解に有効であることが報告されている(Gastroenterology 102, No.4, Pt.2, A319, 1992)。それゆえ、作用様式

から考えて本発明の化合物は胆石の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の治療薬(例えばウルソデオキシ胆汁酸など)または既知の治療法(例えば衝撃波碎石術など)と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0112】本発明の化合物(I)および化合物(I')は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。血中HDL-コレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが搬出が促進される(Current Opinion in Lipidology 4:392-400)ので、アテローム性動脈硬化の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患(CHD)、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。本発明の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある(Current Opinion in Lipidology 4:392-400, Current Opinion in Lipidology 5:354-364)。

【0113】本発明のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF(内皮由来弛緩因子)の生合成と遊離阻害を防ぎ、また、マクロファージにおいては血管弛緩因子のプロスタサイクリンを増加させることが知られている(Current Opinion in Lipidology 5:354-364)。本発明物質の脂質低下作用および血中HDL-コレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患(CHD)、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、式(I)または(I')の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせは、例えばアンジオテンシン-I拮抗薬〔例、ロサルタンカリウム(ニューロタン)、カンデサルタンレキセチル(プロプレス)等〕、ACE阻害薬〔例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、リシノプリル(ゼストリル、ロンゲス)、塩酸デラプリル(アデカット)、カプトプリル等〕、カルシウム拮抗薬〔例、トシル酸アムロジピン(アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジピン(カルスロット)等〕、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

【0114】本発明の化合物(I)および化合物(I')の可能な用途として胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主にapoJを発現しており、また胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液に対する自然のバリアとなっており、HDLはapoJ(clusterin)のキ

キャリアである (Current Opinion in Lipidology 4:392-400)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の血中HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は胃潰瘍、肺炎および肝炎等の治療および予防に適している。

【0115】本発明の化合物 (I) および化合物 (I') のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDLは、単独であるいは増殖因子と共に血管内皮細胞 (EC) や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、またHDLはヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3:222-226)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜損傷等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。

【0116】本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の追加すべき用途として、HDLはヒト胎盤移植組織に特異的に作用し lactogen を分泌させる、また、マクロファージからの apoE 分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3:222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

【0117】化合物 (I) および化合物 (I') の更に注目し得る適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性 (シンドローム X)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物 (I) および化合物 (I') はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際、化合物 (I) および化合物 (I') は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(1) 利尿薬 (例えば、フロセミド、スピロラクトン等)、(2) 交感神経抑制薬 (例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシンII拮抗薬 (例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4) アンジオテンシンI変換酵素阻害薬 (例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5) カルシウム拮抗薬 (例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等) 等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、アレドニゾロン、コハク酸メチルアレドニゾロンナトリウム、フロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

る。

【0118】化合物 (I) および化合物 (I') はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式 (I) または (I') で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどの CETP 阻害薬は、その優れた HDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、CETP 阻害薬は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせで投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例えば、アリセプト、エクセロンなど)、アミロイドβ産生・分泌阻害薬 (例えば、JT-52 や LY-374973 などのαあるいはβセクレターゼ阻害剤、あるいは SIB-1848 など)、アミロイドβ凝集阻害薬 (例えば、PTI-00703 や BETABLOC (AN-1792) など) などが挙げられる。化合物 (I) および化合物 (I') のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物 (I) および化合物 (I') の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物 (I) および化合物 (I') は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤 [例、エストロゲン製剤、イブリフラボン (オステン)、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等]、カルシトニン類、ビタミンD製剤 [例、アルファカルシドール、カルシトリオール等]、ビスホスホン酸類 (例、エチドロネート、クロドロネート等) などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTH などの骨形成促進剤などが挙げられる。

【0119】加えて、化合物 (I) および化合物 (I') は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性肺炎の治療に適している。肺炎発症の機序については、カイロミクロンによって肺毛細血管に微小血栓栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため肺リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') はトリグリセリド低下作用を有するので肺炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて肺炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン (トラジロール)、メシル酸ガベキサート (エフォーワイ F O Y)、メシル酸ナファモスタット (フサン)、シチコリン (ニコリン)、ウリナスタチン (ミラクリッド) 等があげられる。又疼痛の除

去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

【0120】本発明の化合物(I)および化合物(I')の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセリド値と血液凝固に関する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベーター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセリド低下作用から考えて、化合物(I)および化合物(I')は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワルファリン)、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ(アンツォーラン)、ジピリダモール(ペルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)〕

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジール、亜硝酸剤；

心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例：抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Pepton社)のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療法、アンチセンスを用いる治療法、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用

いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

【0121】本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によってもこととなるが、例えば、動脈硬化治療剤として、成人患者に経口的に投与する場合、化合物(I)または化合物(I')として1日当たり0.2-50mg/day、好ましくは1.5-30mg/dayを1-数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物(I)または化合物(I')の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3カ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

【0122】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の化合物(I)および化合物(I')の薬理効果を示す実験結果について記載する。

試験例1 コレステリルエステル転送蛋白阻害活性の測定

1) 超低比重リポ蛋白(VLDL)-低比重リポ蛋白(LDL)の調製
新鮮ウサギ血清をKBrで1.063g/mlに比重調整後、超遠心分離操作(SW41-Ti, 40,000rpm, 18hrs, 4°C, Beckman model L8-55)により浮上する画分(VLDL-LDL, 比重<1.063g/ml)を集め、0.15M NaCl-10mM Tris-HCl, pH7.4 (TBS)に対して透析を行い、フィルターで無菌濾過後、4°Cで保存した。

【0123】2) BODIPY-CEマイクロエマルジョン(BOBIPY-CE-ME)の調製
eggPC(ホスファチジルコリン)(5ng)、トリオレイン(2mg)にBODIPY-CE(0.6mg)のクロロホルム溶液を加え溶解後、窒素ガス環流下で脂質を風乾し、さらに高真空下で溶媒を除去した。この脂質に、ヒトHDL(1.063<d<1.21)よりクロロホルム-メタノール(2:1, v/v)で脱脂後、6M尿素含有TBSに溶解し、TBSに対して透析して得たapo HDL溶液(7.5ml)を加え、ソニック(BRANSON SONIFIRE CELL

DISRUPTOR 200、ダイアル6、5min
×4)を行いBODIPY-CE-MEを調製した。遠
心分離(CENTRIPREP 10)後、フィルター
で無菌ろ過し、4℃で保存した。

【0124】3) 標準測定系
被検化合物(20%DMSO溶液)5μl、TBS75
μl、acceptorリポ蛋白(VLDL-LD
L)20μlおよび部分精製ヒトCETP25μlを

混合し、37℃で30分間保温後、BODIPY-CE
-ME25μlを加え(全部で150μl)、転送反
応を開始した。37℃、30分間反応後、Ex. 490
nm/Em. 530nmで蛍光強度を測定した。CET
P阻害活性(阻害率%)は以下に示す式で計算した。

【0125】

【数1】

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

12

【0126】4) 50%ヒト血漿含有測定系
被検化合物(20%DMSO溶液)5μl、ヒト血漿
75μl、acceptorリポ蛋白(VLDL-L
DL)20μlおよび部分精製ヒトCETP25μl
を混合し、37℃で30分間保温後、BODIPY-C
E-ME25μlを加え(全部で150μl)、転送

反応を開始した。37℃、60分間反応後、Ex. 49
0nm/Em. 530nmで蛍光強度を測定した。CE
TP阻害活性(阻害率%)は以下に示す式で計算した。

【0127】

【数2】

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

【0128】IC₅₀値は被検化合物濃度の対数と阻害率
とをプロットすることにより50%阻害を示す濃度とし
て求めた。結果を表1に示す。

【0129】

【表1】

コレステリルエステル転送蛋白阻害活性

化合物 (実施例番号)	コレステリルエステル転送蛋白阻害活性 IC ₅₀ (μM)	
	標準測定系	50%ヒト血漿含有測定系
29	0.12	—
30	0.3	2.5
122	0.015	0.49
123	0.035	0.95
124	0.046	2.4
125	0.051	2.0
126	0.070	1.0
155	0.095	2.1
177	0.091	—
210	0.088	1.4
216	0.040	0.70
217	0.0084	0.08
218	0.056	0.66
220	0.030	1.4
222	0.079	—
271	0.17	1.4
274	0.052	3.1
226(+)-体	0.4	4.2
227(+)-体	0.21	1.7
228(+)-体	0.030	0.99
229(+)-体	0.0086	0.24

【0130】上記結果から明らかなように、本化合物は
すぐれたコレステリルエステル転送蛋白阻害活性を有し

ている。

【0131】

【実施例】本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200 (200MHz)で測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは、約20℃から約30℃の温度を表す。

【0132】なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s:シングレット、d:ダブルレット、t:トリプレット、q:クアルテット、br:幅広い、J:カップリング定数、dd:ダブルダブルレット、m:マルチプレット、Hz:ヘルツ、CDCl₃:重クロロホルム、DMSO-d₆:重ジメチルスルホキシド、CD₃OD:重メタノール、%:重量%。

【0133】実施例1

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド

α -ブromo-4-フルオロアセトフェノン30.0g (0.138モル)のN,N-ジメチルホルムアミド200ml溶液に氷冷下アジ化ナトリウム8.99g (0.136モル)を加え氷冷下30分間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をメタノール300mlに溶解し、10%Pd/C(50%含水)3.0gと濃塩酸12.7ml(0.152モル)を加えた後、水素気流下で21時間撹拌した。触媒をろ別した後、反応液を減圧濃縮した。残留物にギ酸ナトリウム10.3g (0.152モル)、無水酢酸140ml、ギ酸70mlの混合溶液を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物20.21g(81%)を結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.79 (2H, dd, J = 0.6 Hz, 4.4 Hz), 6.73 (1H, br s), 7.14-7.30 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.35 (1H, s).

2) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.5

5g (0.0138モル)のN,N-ジメチルホルムアミド16ml溶液にN-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド1.66g (9.17ミリモル)を氷冷下で加え30分間撹拌した。反応液に4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド1.70ml (0.011モル)を加え室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2-1/1)で精製し、目的物1.65g(53%)を結晶として得た。

mp 78-81°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.13 (1H, d, J = 5.4 Hz, 13.8 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.07-7.25 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m), 8.25 (1H, s); IR (KBr) 3295, 1680, 1661 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 59.99; H, 3.87; N, 4.05

3) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩

2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド13.87g (40.9ミリモル)のメタノール100ml溶液に濃塩酸3.8ml (45.0ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで洗浄して、目的物13.63g(96%)を結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 3.17-3.29 (2H, m), 5.48 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.27-7.44 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.04-8.15 (2H, m), 8.38 (2H, br s).

4) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

1-ナフトエ酸0.49g (2.84ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.74g (3.87ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.59g (3.87ミリモル)を加え5分間撹拌した後、2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩0.9g (2.58ミリモル)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.42ml (2.84ミリモル)を加え3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1

／4)により精製して、目的物0.92g(77%)を結晶として得た。

mp 163-164°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.19 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 13.8 Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 14.0 Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 13.8 Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.39-7.59 (6H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.04-8.16 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1686, 1640 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.14; H, 4.17; N, 2.99. Found: C, 69.27; H, 4.07; N, 2.85.

5) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド
N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド500mg(1.08ミリモル)のメタノール5ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム20mg(0.538ミリモル)を加え氷冷下30分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を1N塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)により精製して目的物480mg(96%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/3)を結晶として得た。

mp 159-181°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.86 (1H \times 1/4, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.6 Hz), 3.07 (1H \times 3/4, dd, $J = 4.8$ Hz, 15.0 Hz), 3.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.27 (1H \times 3/4, d, $J = 4.6$ Hz), 3.37 (1H \times 1/4, d, $J = 3.6$ Hz), 4.61 (1H \times 3/4, ddd, $J = 3.4$ Hz, 7.6 Hz, 16.8 Hz), 4.73-4.86 (1H \times 1/4, m), 4.89 (1H \times 3/4, t, $J = 7.8$ Hz), 5.08 (1H \times 1/4, t, $J = 3.6$ Hz), 5.98 (1H \times 1/4, d, $J = 8.4$ Hz), 6.20 (1H \times 4, d, $J = 9.2$ Hz), 6.99-7.14 (2H, m), 7.16-7.55 (9H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, t, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.21; H, 4.58; N, 3.03.

【0134】実施例2

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド
1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(354mg, 1.90ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(496mg, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(39

6mg, 2.59ミリモル)と1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90ミリモル)を加えて終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(10ml)と水(100ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド(665mg, 80%)を得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1693, 1634, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.09; H, 4.42; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, s), 3.19 (1H, dd, $J = 14.0$, 6.2 Hz), 3.55 (1H, d, $J = 14.0$, 6.2 Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.14-7.32 (5H, m), 7.36-7.64 (5H, m), 7.98-8.18 (4H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド(400mg, 0.83ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(II)(210mg, 1.67ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(63mg, 1.67ミリモル)を加え、1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物((1RS, 2SR)体:(1RS, 2RS)体=1:2, 329mg, 82%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1634, 1510, 1125.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.56; H, 4.75; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 2.70-3.10 (1H, m), 3.44 (2/3H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.53 (1/3H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.50-4.68 (2/3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.04-5.10 (1/3H, m), 5.95 (1/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.19 (2/3H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.70 (13H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0135】実施例3

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.01g(77%)を結晶として得た。

mp 133-135°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.87-2.02 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.33 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05-7.33 (9H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.92-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.07; H, 4.79; N, 3.10.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物144mg(29%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=4/1)を結晶として得た。

mp 145-151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.00-7.60 (13H, m); IR (KBr) 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.85; H, 5.61; N, 3.04.

【0136】実施例4

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド

1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と4-(2-チオフェニル)酪酸(323mg, 1.90ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(496mg, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(396mg, 2.59ミリモル)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90ミリモル)を加えて終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(10ml)と水(100ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナ

トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド(445mg, 56%)を得た。

mp 123-124°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3275, 1651, 1597, 1508, 1325, 1232, 1159, 1124.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 62.19; H, 4.57; N, 3.02

Found: C, 62.02; H, 4.69; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.10 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, d, $J = 14.0$, 5.2 Hz), 3.33 (1H, d, $J = 14.0$, 5.2 Hz), 5.84 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.04-7.24 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド(300mg, 0.65ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(II)(163mg, 1.30ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(49mg, 1.30ミリモル)を加え、1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物((1RS, 2SR)体:(1RS, 2RS)体=1:1, 204mg, 68%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1510, 1225, 1165, 1125.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 61.92; H, 4.98; N, 3.01

Found: C, 61.94; H, 4.98; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.96 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.60-3.00 (3H, m), 3.43 (1/2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (1/2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.14-4.32 (1/2H, m), 4.36-4.52 (1/2H, m), 4.68-4.80 (1/2H, m), 4.90-4.98 (1/2H, m), 5.44 (1/2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.66 (1/2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.62-6.72 (1H, m), 6.88-7.60 (10H, m).

【0137】実施例5

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.84g(71%)を結晶として得た。

mp 158-159°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.64-1.93 (8H, m), 2.47-2.64 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, br d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.94-8.02 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1684, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 64.86; H, 5.20; N, 3.44. Found: C, 64.77; H, 5.13; N, 3.36.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物433mg(86%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/4)を結晶として得た。

mp 139-155°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.40-1.80 (8H, m), 2.36 (1H, brs), 2.71-3.07 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 4.12 (1H \times 4/7, ddd, $J = 3.6$ Hz, 8.0 Hz, 15.4 Hz), 4.33-4.47 (1H \times 3/7, m), 4.75 (1H \times 4/7, t, $J = 7.2$ Hz), 4.95 (1H \times 3/7, t, $J = 6.6$ Hz), 5.40 (1H \times 3/7, br d, $J = 8.4$ Hz), 5.62 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m); IR (KBr) 3312, 1651 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 64.54; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 64.58; H, 5.89; N, 3.67.

【0138】実施例6

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.16g(93%)を結晶として得た。

mp 171-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, m), 6.97-7.28 (7H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.74-7.85 (2H, m), 7.97-8.09 (2H, m); IR (KBr) 3316, 1698, 1638 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.57; H, 3.87; N, 3.23.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物423mg(94%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/7)を結晶として得た。

mp 155-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90-2.97 (2H \times 1/3, m), 3.14 (2H \times 2/3, d, $J = 7.6$ Hz), 3.22 (1H \times 2/3, d, $J = 4.2$ Hz), 3.48 (1H \times 1/3, d, $J = 3.8$ Hz), 4.42 (1H \times 2/3, ddd, $J = 3.4$ Hz, 7.2 Hz, 15.8 Hz), 4.51-4.68 (1H \times 1/3, m), 4.83 (1H \times 2/3, t, $J = 3.9$ Hz), 5.08 (1H \times 1/3, t, $J = 3.1$ Hz), 6.09 (1H \times 1/3, br d, $J = 8.4$ Hz), 6.34 (1H \times 2/3, br d, $J = 8.4$ Hz), 6.93-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.37-7.62 (6H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.34; H, 4.36; N, 3.24.

【0139】実施例7

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.11g(87%)を結晶として得た。

mp 144°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 13.6 Hz), 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, ddd, $J = 4.6$ Hz, 4.8 Hz, 6.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.12-7.25 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1694, 1651 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.72; H, 4.30; N, 3.14. Found: C, 64.53; H, 4.27; N, 3.25.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.48g(96%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 174-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90-2.98 (2H \times 3/5, m), 3.12 (2H \times 2/5, d, $J = 7.4$ Hz), 3.76 (1H \times 2/5, d, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.99 (1H \times 3/5, d, $J = 3.6$ Hz), 4.28-4.46 (1H \times 2/5, m), 4.49-4.66 (1H \times 3/5, m), 4.81 (1H \times 2/5, t, $J = 8.2$ Hz), 5.06 (1H \times 3/5, t, $J = 3.0$ Hz), 6.08 (1H \times 3/5, d, $J = 8.2$ Hz), 6.32 (1H \times 2/5, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.34-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3341, 1609 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.49; H, 4.74; N, 3.02.

【0140】実施例8

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]シクロヘキサンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.90g(83%)を結晶として得た。

mp 169-170°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.51-1.52 (5H, m), 1.62-1.88 (5H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 13.8 Hz), 5.76-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (2H, t, $J = 17.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1686, 1640 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.55; H, 5.50; N, 3.32. Found: C, 65.52; H, 5.48; N, 3.44.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物480mg(96%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 161-178°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.08-1.34 (5H, m), 1.48-1.80 (5H, m), 1.92 (1H, br s), 2.77 (0.5H, dd, $J = 9.8$ Hz, 14.6 Hz), 2.90 (0.5H, dd, $J = 5.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.76 (0.5H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.79 (0.5H, s), 4.11 (0.5H, ddd, 3.8 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.33-4.50 (0.5H, m), 4.76 (0.5H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.94 (0.5H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.38 (0.5H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.61 (0.5H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.95-7.12 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (2H, t, $J = 18.0$ Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 64.99; H, 5.97; N, 3.25.

【0141】実施例9

4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.20g(92%)を結晶として得た。

mp 150-153°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.07 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1686, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 61.41; H, 3.59; N, 3.11. Found: C, 61.41; H, 3.80; N, 3.09.

2) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物467mg(93%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 170-180°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.92 (0.5H, br s), 2.96 (0.5H, s), 3.04 (0.5H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.32 (0.5H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.35-4.50 (0.5H, m), 4.53-4.68 (0.5H, m), 4.84 (0.5H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.08 (0.5H, t, $J = 3.8$ Hz), 6.08 (0.5H, br d, $J = 7.4$ Hz), 6.34 (0.5H, br d, $J = 9.2$ Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.21-7.61 (10H, m); IR (KBr) 3310, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 61.14; H, 4.02; N, 3.10. Found: C, 61.10; H, 4.22; N, 3.15.

【0142】実施例10

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.81g(57%)を結晶として得た。

mp 148-149°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 13.6 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 5.80 (1H, ddd, $J = 5.6$ Hz, 6.6 Hz, 9.2 Hz), 6.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.27-7.62 (1H, m), 7.87 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1684 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.87; H, 4.30; N, 2.83.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.48g(95%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=2/3)を結晶として得た。

mp 133-134°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.25-2.88 (3H, m), 4.22-4.52 (1H, m), 4.54 (1H \times 3/5, t, $J = 4.4$ Hz), 4.64 (1H \times 2/5, t, $J = 3.8$ Hz), 5.39 (1H \times 2/5, d, $J = 8.8$ Hz), 5.65 (1H \times 3/5, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.15 (4H, m), 7.20-7.56 (13H, m); IR (KBr) 3335, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.

58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.46; H, 4.62; N, 2.93.

【0143】実施例11

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.94g(78%)を結晶として得た。

mp 130-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 5.93-6.04 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.05-7.24 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m); IR (KBr) 3308, 1694, 1682 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 59.85; H, 3.59; N, 3.32. Found: C, 59.83; H, 3.34; N, 3.24.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.45g(89%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=2/1)を結晶として得た。

mp 135-164°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.92 (2H \times 2/3, d, J = 7.8 Hz), 3.10-3.15 (1H, m), 3.40 (1H \times 2/3, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.64 (1H, m), 4.82 (1H \times 1/3, t, J = 4.0 Hz), 5.08 (1H \times 2/3, t, J = 3.3 Hz), 6.00 (1H \times 2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.25 (1H \times 1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.21-7.61 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 59.57; H, 4.05; N, 3.31. Found: C, 59.59; H, 4.15; N, 3.24.

【0144】実施例12

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.32g(95%)を結晶として得た。

mp 172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.01 (1H, ddd, J = 5.2 Hz, 6.4 Hz, 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3303, 1688, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 59.63; H, 3.34; N, 2.90. Found: C, 59.55; H, 3.58; N, 2.89.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.44mg(88%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/6)を結晶として得た。

mp 167-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.87 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.40-4.56 (1H, m), 4.86 (1H \times 6/7, t, J = 3.4 Hz), 5.10 (1H \times 1/7, s), 6.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (4H, s); IR (KBr) 3426, 3335, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89. Found: C, 59.34; H, 3.96; N, 2.89.

【0145】実施例13

4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.16g(86%)を結晶として得た。

mp 120-121°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 6.02 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.4 Hz, 7.4 Hz), 7.00-7.28 (7H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1688, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.95; H, 5.43; N, 2.96.

2) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物9.46mg(95%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=4/3)を結晶として得た。

mp 138-158°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.43 (2H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (1H \times 4/7, d, J = 3.4 Hz), 2.94 (1H \times 4/7, s), 3.13 (2H \times 3/7, d, J = 4.4 Hz), 3.88 (1H \times 4/7, d, J = 3.8 Hz), 4.37 (1H \times 3/7, ddd, J = 2.8 Hz, 7.0 Hz, 15.4 Hz), 4.52-4.67 (1H \times 4/7, m), 4.82 (1H \times 3/7, t, J = 4.2 Hz), 5.06 (1H \times 4/7, t, J = 3.5 Hz), 6.14 (1H \times 4/7, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (4H, s); IR (KBr) 3426, 3335, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.95; H, 5.43; N, 2.96.

2 Hz), 6.37 (1H×3/7, d, J = 8.6 Hz), 6.91-7.32 (6H, m), 7.35-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3274, 1615 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.35; H, 5.89; N, 3.04.

【0146】実施例14

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.03g(77%)を結晶として得た。mp 139-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.26 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.4 Hz), 6.04-6.14 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17-7.28 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.80-7.97 (4H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.29 (1H, s); IR (KBr) 3293, 1694, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01. Found: C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g(100%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 148-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.38-3.53 (0.5H, m), 3.67-3.77 (0.5H, m), 4.39-4.55 (0.5H, m), 4.59-4.75 (0.5H, m), 4.85-4.93 (0.5H, m), 5.14 (0.5H, t, J = 3.0 Hz), 6.28 (0.5H, br s), 6.53 (0.5H, br s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.41-7.65 (7H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 4.4 Hz); IR (KBr) 3351, 1640 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 68.51; H, 5.02; N, 2.67.

【0147】実施例15

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.89g(78%)を結晶として得た。

mp 169-170°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.71 (6H, d, J = 2.6 Hz), 1.81 (6H, d, J = 3.0 Hz), 2.04 (3H, br s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.75-5.85 (1H, m),

6.49 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3347, 1682, 1632 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.41; H, 5.70; N, 2.93.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.88mg(97%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.55-1.74 (12H, m), 1.97 (3H, br s), 2.63-3.06 (2H, m), 4.01 (1H, br t, J = 3.4 Hz), 4.09 (1H×2/5, ddd, J = 4.0 Hz, 7.6 Hz, 15.6 Hz), 4.33-4.47 (1H×3/5, m), 4.75 (1H×2/5, t, J = 8.8 Hz), 4.91 (1H×3/5, t, J = 6.6 Hz), 5.48 (1H×3/5, d, J = 7.6 Hz), 5.76 (1H×2/5, d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.13 (2H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3441, 3353, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.20; H, 6.15; N, 2.95. Found: C, 67.72; H, 6.31; N, 2.86.

【0148】実施例16

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.89g(78%)を結晶として得た。

mp 147-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.17 (9H, s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, d, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 5.74-5.84 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J = 6.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3391, 1682, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.79; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 63.72; H, 5.21; N, 3.48.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.98mg(99%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 97-99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.00 (9H, s), 2.69-3.08 (2H, m), 3.83 (1H, br s), 4.13 (1H×2/5, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.8 Hz), 4.34-4.47 (1H×3/5, m), 4.76 (1H×2/5, t, J = 4.0 Hz), 4.92 (1H×3/5, t, J = 3.2 Hz), 5.54 (1H×3/5, t, J = 7.

0 Hz), 5.83 (1H×2/5, m), 6.95-7.12 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.47; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 63.33; H, 5.74; N, 3.50.

【0149】実施例17

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.48g(36%)を結晶として得た。

mp 141-143°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.08 (6H, s), 2.25 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz, 14.0 Hz), 6.07-6.18 (1H, m), 6.37 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 6.80 (2H, s), 7.18 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01-8.11 (2H, m); IR (KBr) 3237, 1694, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.23; H, 5.25; N, 2.91.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物325mg(92%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/10)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.86 (6H, s), 2.22 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 13.9 Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 13.4 Hz), 3.15-3.28 (1H, m), 4.58 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.01 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 6.73 (2H, s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3268, 1620 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.80; H, 5.74; N, 3.04.

【0150】実施例18

2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物136mg(90%)を結晶として得た。

mp 109-111°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 13.6 Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 6.2$ Hz,

13.4 Hz), 5.98-6.11 (1H, m), 7.09-7.33 (6H, m), 7.43-7.69 (4H, m), 7.97-8.11 (3H, m); IR (KBr) 3439, 1686, 1655 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.56; H, 3.66; N, 3.40.

2) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物367mg(68%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/2)を結晶として得た。

mp 115-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.00-3.22 (3H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.92-7.60 (12H, m); IR (KBr) 3447, 3333, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.45; H, 4.22; N, 3.15.

【0151】実施例19

4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.06g(78%)を結晶として得た。

mp 58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.34 (9H, s), 3.21 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 6.03 (1H, ddd, $J = 4.8$ Hz, 5.6 Hz, 6.6 Hz), 7.04-7.26 (5H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3299, 1694 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 68.52; H, 5.37; N, 2.96. Found: C, 68.33; H, 5.22; N, 2.92.

2) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g(97%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.90-2.95 (2H×3/5, m), 3.14 (2H×2/5, d, $J = 7.4$ Hz), 3.64 (1H×2/5, d, $J = 3.4$ Hz), 3.83 (1H×3/5, d, $J = 3.4$ Hz), 4.37 (2H×2/5, ddd, $J = 3.2$ Hz, 7.2 Hz, 15.6 Hz), 4.53-4.68 (1H×3/5, m), 4.83 (1H×2/5, t, $J = 4.0$ Hz), 5.06 (1H×3/5, t, $J = 6.6$ Hz), 6.13 (1H×3/5, d, $J = 8.2$ Hz), 6.37 (1H×2/5, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.13 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.36-7.59 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1620 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 67.97; H, 5.79; N, 2.94. Found: C, 67.97; H, 5.80; N, 2.89.

【0152】実施例20

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-4-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.24g(88%)を結晶として得た。

mp 169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.24 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 14.0 Hz), 3.52 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, 14.0 Hz), 6.04 (1H, ddd, $J = 4.6$ Hz, 5.2 Hz, 6.4 Hz), 7.07-7.25 (5H, m), 7.38-7.52 (5H, m), 7.58-7.72 (4H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3291, 1688, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.89; H, 4.23; N, 2.86.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.49g(96%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 178-185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.93-3.00 (2H \times 3/5, m), 3.17 (2H \times 2/5, d, $J = 7.6$ Hz), 3.36 (1H \times 2/5, d, $J = 4.4$ Hz), 3.63 (1H \times 3/5, d, $J = 3.2$ Hz), 4.35-4.52 (1H \times 2/5, m), 4.55-4.71 (1H \times 3/5, m), 4.87 (1H \times 2/5, t, $J = 3.9$ Hz), 5.11 (1H \times 3/5, t, $J = 3.6$ Hz), 6.17 (1H \times 3/5, d, $J = 8.6$ Hz), 6.42 (1H \times 2/5, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95-7.13 (2H, m), 7.24-7.68 (15H, m); IR (KBr) 3304, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.53; H, 4.72; N, 2.72.

【0153】実施例21

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-3-ピリジンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-3-ピリジンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.74g(62%)を結晶として得た。

mp 137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 5.98-6.07 (1H, m), 7.06-7.26 (5H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98-8.11 (3H, m), 8.76 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz), 9.00 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 2.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1694, 1661 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.46; H, 3.87; N, 6.73. Found: C, 63.19; H, 4.03;

N, 6.68.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ
チル]-3-ピリジンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.43g(86%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=5/2)を結晶として得た。

mp 160-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.95 (2H \times 5/7, br s), 3.10 (1H \times 2/7, br s), 3.16 (2H \times 2/7, d, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (1H \times 5/7, br s), 4.43-4.75 (1H, m), 4.86 (1H \times 2/7, br s), 5.10 (1H \times 5/7, br s), 6.25 (1H \times 5/7, br d, $J = 8.6$ Hz), 6.48 (1H \times 2/7, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.95-7.16 (2H, m), 7.21-7.62 (7H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.66-8.80 (2H, m); IR (KBr) 3324, 3142, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.16; H, 4.34; N, 6.70. Found: C, 62.97; H, 4.24; N, 6.51.

【0154】実施例22

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エ
チル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミドおよ
び

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エ
チル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カ
ルボキサミド

1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-
(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミ
ン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と4-オキ
ソ-4H-ピラン-2-カルボン酸(266mg, 1.90
ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10m
l)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ
ル)カルボジイミド・塩酸塩(496mg, 2.59ミ
リモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
(396mg, 2.59ミリモル)と1, 8-ジアザビ
シクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90
ミリモル)を加えて終夜攪拌した。反応液に1
規定塩酸水溶液(10ml)と水(100ml)を加
え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を
1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ
ル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させ
て、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エ
チル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド(5
70mg, 76%)を得た。

mp 115-116°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1661, 1620, 1597, 1510, 1412.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.72; H,

3.52; N, 3.22

Found: C, 60.60; H, 3.55; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.26 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (400 mg, 0.92 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (232 mg, 1.85 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.85 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、高極性のフラクションを集めて濃縮し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (1 RS, 2 SR) 体: (1 RS, 2 RS) 体 = 3:2, 139 mg, 35% を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1659, 1607, 1512, 1416.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.44; H, 3.97; N, 3.20

Found: C, 61.24; H, 3.93; N, 3.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.82 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 4.78-4.84 (2/5H, m), 5.02-5.10 (3/5H, m), 6.36-6.42 (1H, m), 6.70-7.80 (11H, m).

また同時に低極性のフラクションを集めて濃縮し、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド (1 RS, 2 SR) 体: (1 RS, 2 RS) 体 = 7:3, 139 mg, 35% をアモルファスとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1645, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 59.86; H, 5.25; N, 3.17

Found: C, 60.02; H, 5.01; N, 3.04.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.00 (3H, m), 2.70-3.40 (3H, m), 3.70-4.60 (4H, m), 4.68-4.78 (0.3H, m), 4.92-5.04 (0.7H, m), 6.00 (0.3H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.05 (0.7H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.58-6.70 (0.7H, m), 6.76-

6.90 (0.3H, m), 6.95-7.60 (8H, m).

【0155】実施例23

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩 1.0 g (2.88 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に4-フルオロベンゼンスルホンクロリド 0.84 g (4.32 mmol) と1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン 1.3 ml (8.64 mmol) を加え4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物 1.02 g (76%) を結晶として得た。

mp 209-210°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.96 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, 14.6 Hz), 5.05-5.18 (1H, m), 5.62 (1H, br d, $J = 6.4$ Hz), 7.00 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m); IR (KBr) 3229, 1676, 1595 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$: C, 56.29; H, 3.44; N, 2.98. Found: C, 56.15; H, 3.46; N, 3.26.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 0.5 g (1.07 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 45 mg (1.19 mmol) を加え1時間攪拌した。反応溶液に1 N塩酸を加えた後室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) により精製して目的物 0.45 g (89%, 異性体の1/3混合物) を結晶として得た。

mp 141-161°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.30 (3/4 H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.52-2.79 (6/4H, m), 3.13 (3/4H, dd, $J = 7.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz, 7.4 Hz, 15.8 Hz), 4.75-4.83 (7/4H, m), 5.08-5.13 (1/4H, m), 6.83-7.00 (4H, m), 7.04-7.22 (4H, m), 7.29-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3482, 3293 cm^{-1}

【0156】実施例24

1, 1-ジメチルエチル (1 RS, 2 RS) -2-(4-フ

ルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート 1) 4'-フルオロアセトフェノン (57.8 g, 0.307 mol) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60%油性, 0.63 mol) を少しずつ加えた。徐々に発熱するので、氷冷し、その後室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:1-5:1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (71.2 g, 89%) を得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H \times 0.62, t, J = 7.8 Hz), 1.37 (3H \times 0.38, t, J = 7.8 Hz), 4.04 (2H \times 0.62, s), 4.25 (2H \times 0.62, q, J = 7.8 Hz), 4.31 (2H \times 0.38, q, J = 7.8 Hz), 5.75 (1H \times 0.38, s), 7.28 (1H \times 0.62, s), 7.70 (2H \times 0.38, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (2H \times 0.62, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H \times 0.38, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (2H \times 0.62, d, J = 8.0 Hz).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (34.7 g, 115.5 ミリモル) のアセトニトリル (300 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (27.6 g, 115.5 ミリモル) および炭酸カリウム (31.9 g, 231 ミリモル) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を水 (1 L) で希釈し、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物にヘキサンを加え、析出した結晶をヘキサンで洗浄して、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (31 g, 76%) を得た。

mp 56-57°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1688, 1618, 1599, 1508.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₃: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 61.90; H, 4.43.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6 g, 16.3 ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリ

ウム (640 mg, 16.9 ミリモル) を加え、20分攪拌した。反応液を1規定塩酸 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.1 g, 84%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1728, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.52; H, 4.88.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-3.10 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 6.98-7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.85 g, 13.1 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (13.1 ml, 13.1 ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.8 g, 84%) を得た。

mp 136-139°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.75 (1H, d, J = 5.8 Hz, 13.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.8 Hz);

IR (KBr) 3351, 3500-2400, 1713 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₃: C, 59.65; H, 4.12. Found: C, 59.52; H, 4.17.

5) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.75 g, 11.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (2.6 ml, 12.1 ミリモル) およびトリエチルアミン (2.30 ml, 16.4 ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ

チル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.28g, 88%)を得た。

mp 83-84°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1609, 1514, 1420, 1387.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.08; H, 3.56; N, 4.10.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90-3.16 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 12.8, 6.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.73 (1H, brs), 7.00-7.12 (2H, m), 7.12-7.40 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.19g, 9.41ミリモル)のアセトニトリル (30ml)溶液に二炭酸ジ-*n*-ブチル (2.46g, 11.29ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン (114mg, 0.94ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100ml)で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (3.84g, 93%)を得た。

mp 126-127°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1817, 1724, 1514, 1325.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₄NO₄: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

Found: C, 60.05; H, 5.12; N, 3.11.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.58 (9H, s), 3.01 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 4.26-4.38 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.80-7.04 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (3.7g, 8.42ミリモル)のメタノール (20ml)溶液に水酸化ナトリウム (0.40g, 10.10ミリモル)のメタノール (20ml)溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を1時間攪拌後、1規定塩酸 (15ml)および水 (100ml)で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.24g, 64%)を得た。

mp 95-96°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1688, 1510.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₄NO₃: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 3.28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.80-4.02 (1H, m), 4.62-4.80 (2H, m), 6.96-7.10 (2H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0157】実施例25

2-(エチルオキシ)-N-(1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (600mg, 1.73ミリモル)と2-エチルオキシ-1-ナフタレンカルボン酸 (411mg, 1.90ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (496mg, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (396mg, 2.59ミリモル)と1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.28ml, 1.90ミリモル)を加えて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10ml)と水 (100ml)を加え、酢酸エチル (50ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド (670mg, 76%)を得た。

mp 188-189°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1688, 1634, 1597, 1508, 1325.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₄NO₃: C, 68.36; H, 4.55; N, 2.75

Found: C, 68.25; H, 4.58; N, 2.76.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.0, 6.4Hz), 3.46 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.56 (9H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04-8.18 (2H, m).

2) 2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

ル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(400mg, 0.79ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(II)(198mg, 1.57ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.79ミリモル)を加え、1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(227mg, 57%)を得た。

mp 186-187°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1639, 1512, 1242, 1165.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₂: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 68.04; H, 4.79; N, 2.85.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, t, 6.8 Hz), 2.84-3.28 (2H, m), 3.34 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 4.60-4.84 (2H, m), 6.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.16 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 18.2, 9.2 Hz).

【0158】実施例26

N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(2.1g, 5.08ミリモル)のエタノール(25ml)溶液に20%塩化水素エタノール溶液(25ml)を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(1.7g, 96%)を得た。

mp 166-167°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1605, 1514, 1497.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈ClF₄NO: C, 54.11; H, 4.71; N, 3.94

Found: C, 54.10; H, 4.62; N, 3.83.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.98 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.60-3.78 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.04-7.16 (2H, m), 7.36-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg,

0.43ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(97mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(145mg, 72%)を得た。

mp 134-135°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1634, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.08; H, 4.80; N, 3.01.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

【0159】実施例27

N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-トリフルオロベンゾイルクロリド(96mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(129mg, 62%)を得た。

mp 162-163°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1653, 1508, 1329.

Anal. Calcd for C₂₄H₁₈F₇NO₂: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.20; H, 4.01; N, 2.91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

【0160】実施例28

1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20.8 g, 56.5ミリモル) のメタノール (500 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (14.2 g, 113ミリモル) を加え、室温で30分撹拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (4.28 g, 113ミリモル) を加え、20分撹拌した。反応液を1規定塩酸 (300 ml) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2 RS, 3 RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.1 g, 53%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.62; H, 5.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.96-7.12 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

2) (2 RS, 3 RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.0 g, 29.7ミリモル) のメタノール (90 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (59.6 ml, 59.6ミリモル) を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2 RS, 3 RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (8.6 g, 85%) を得た。

mp 111-112°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_4$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.65; H, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (1H, s), 2.94-3.20 (3H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

3) (2 RS, 3 RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (4.30 g, 12.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.0 ml, 13.

8ミリモル) およびトリエチルアミン (2.63 ml, 18.8ミリモル) を加えて4時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.55 g, 83%) を得た。

mp 154-155°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1611, 1514, 1235.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.20; H, 3.80; N, 4.21.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.44 (2H, m), 4.26 (1H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.25 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06-7.20 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

4) (4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.50 g, 10.32ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (2.70 g, 12.39ミリモル) および4-ジメチルアミノピリジン (126 mg, 1.03ミリモル) を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (4.09 g, 90%) を得た。

mp 155-156°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1724, 1514, 1360.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

Found: C, 60.16; H, 4.84; N, 3.25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz), 5.68 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92-7.06 (2H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (4.0 g, 9.10ミリモル) のメタノール (22 ml) 溶液に水酸化ナトリウム

(0.44 g, 10.92ミリモル)のメタノール(22 ml)溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を3時間攪拌後、1規定塩酸(12 ml)および水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(2.90 g, 77%)を得た。

mp 158-159°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3358, 1682, 1532, 1514.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₄NO₃: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.95; H, 5.59; N, 3.20.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.60-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, brs), 4.00-4.20 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0161】実施例29

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノールtert-ブチル(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン(Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990)参照) 1.079 g (3.740ミリモル)のテトラヒドロフラン30 ml溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0 Mテトラヒドロフラン溶液3.74 ml (3.74ミリモル)を加え、室温で15分攪拌した。反応液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。無色液体 収量0.573 g 収率88%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.99-2.25 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.73 (2H, s), 6.18 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11-7.25 (3H, m); IR (neat) 3330, 2930, 1449, 1067, 1020, 995, 772 cm⁻¹

2) 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール31.41 g (180.3ミリモル)のアセトン500 ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸36.1 g (361ミリモル)と濃硫酸30 mlを水120 mlに溶解した溶液をゆつくりと滴下し、滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、

イソプロパノール60 mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量19.78 g 収率58%

mp 146-147°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.24 (1H, td, J = 6.4 Hz, 11.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3065-2530, 1686, 1451, 1414, 1300, 1277, 926, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₂O₂·0.1H₂O: C, 75.85; H, 6.47. Found: C, 75.88; H, 6.35.

3) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン18.75 g (55.26ミリモル)と水酸化ナトリウム8.84 g (221ミリモル)をエタノール100 ml-水10 ml中で、5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量16.38 g 収率95%

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.60 (2H, br s), 2.43 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.6 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd J = 3.3 Hz, 5.2 Hz, 10.3 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 3360-2865, 1508, 1325, 1225, 1163, 1121, 1067, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₄NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47. Found: C, 61.32; H, 4.62; N, 4.48.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.157 g (0.501ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸94 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物77 mg (0.50ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で攪拌しな

から1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩96mg(0.50ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.134g 収率55%

mp 197-198°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.1 Hz, 12.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3279, 2940, 1640, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1121, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₂: C, 69.56; H, 5.21; N, 2.90. Found: C, 69.41; H, 5.15; N, 2.91.

【0162】実施例30

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(2.58g, 6.24ミリモル)のエタノール(35ml)溶液に20%塩化水素エタノール溶液(35ml)を加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(2.05g, 94%)を得た。

mp 173-174°C

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 3314, 3009, 1611, 1512, 1331.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆ClF₄NO·0.5H₂O: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90

Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, brs).

2) 4-フルオロ-1-ナフタレンカルボン酸(163mg, 0.86ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド

(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(214mg, 77%)を得た。

mp 210-211°C

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 3275, 1642, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.79; H, 4.19; N, 2.82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.16 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.94 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.70 (13H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0163】実施例31

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル

4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (Chem. Abstr., 43, 202f (1949), Chem. Abstr., 43, 202b (1949) 参照) 1.816g (7.720ミリモル)のメタノール30ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、母液を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し、溶媒を減圧留去、目的物を得た。黄色結晶 収量1.574g 収率99%

酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。

mp 120-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.68-1.90 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3486, 3374, 2948, 2930, 2868, 1688, 1626, 1590, 1481, 1449, 1431, 1310, 1267, 1253, 1196, 1142, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅NO₂: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.25; H, 7.33; N, 6.67.

2) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ

タレン-1-カルボン酸メチル

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 1.210 g (5.895 ミリモル)、濃塩酸 2 ml を水 20 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.49 g (7.07 ミリモル) の水 1 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 10 分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液 1.48 ml (10.0 ミリモル) を激しく攪拌しながら加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル (1:4) で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を白色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン 8 ml 中で、170°C にて 0.5 時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 200/1-15/1)、目的物を得た。白色結晶 収量 0.487 g 収率 40% mp 44-45°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.72-1.83 (4H, m), 2.74 (2H, br s), 3.08 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 2944, 1721, 1582, 1472, 1433, 1260, 1254, 1190, 1157, 1130, 1038, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₉FO₂: C, 69.22; H, 6.29. Found: C, 69.39; H, 6.43.

3) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸

4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 0.434 g (2.084 ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4.17 ml (4.17 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.308 g 収率 76% mp 172-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.74-1.82 (4H, m), 2.76 (2H, brs), 3.16 (2H, br s), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3100-2600, 1686, 1588, 1429, 1304, 1273, 1250, 1188 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇FO₂: C, 68.03; H, 5.71. Found: C, 68.10; H, 6.00.

4) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ア

ロパン-1-オール 0.164 g (0.523 ミリモル)、4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 0.10 g (0.52 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.220 g 収率 86% mp 241-242°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.53-1.75 (4H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.30-2.48 (1H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.78-3.02 (2H, m), 4.59-4.73 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69-6.87 (3H, m), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3272, 2942, 1642, 1514, 1327, 1229, 1165, 1121, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄F₅N₂O₂: C, 66.25; H, 4.94; N, 2.86. Found: C, 66.30; H, 5.18; N, 2.66.

【0164】実施例 32

5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照)

5.995 g (27.60 ミリモル)、濃硫酸 2 ml のエタノール 100 ml 溶液を 1 日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。黄色固体 収量 6.212 g 収率 92% エタノールより再結晶して、淡黄色粉末を得た。mp 92-93°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 8.8 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.3 Hz), 8.66 (1H, td, J = 1.0 Hz, 8.8 Hz), 9.26 (1H, td, J = 1.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1725, 1520, 1354, 1277, 1155, 793, 764 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₄: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.45; H, 4.47; N, 5.69.

2) 5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル 3.304 g (13.47 ミリモル) のエタノール 10 ml-テトラヒドロフ

ラン20ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2.797g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.16 (2H, br s), 4.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 7.4 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.6 Hz), 8.05 (1H, td, $J = 1.1$ Hz, 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 7.2 Hz), 8.28 (1H, td, $J = 0.9$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2980, 1705, 1634, 1582, 1464, 1260, 1213, 1107, 783 cm^{-1}

3) 5-フルオロ-1-ナフトエ酸

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 1.380g (6.411ミリモル)、濃塩酸2mlを水15ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.53g (7.69ミリモル)の水1.5ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液1.61ml (10.9ミリモル)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8ml中で、170°Cにて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を無色液体として得た。得られた液体のエタノール30ml-テトラヒドロフラン30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8ml (8ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で酸性にし、生じた結晶をろ過し、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量0.409g 収率34%

mp 214-216°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 7.44 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 10.4Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3100-2500, 1678, 1599, 1302, 1246, 1117, 887, 781 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FO}_2$: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.24; H, 3.45.

4) 5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフ

ルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.163g (0.520ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸0.10g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80mg (0.52ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.216g 収率86%

mp 222-224°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 3.5$ Hz, 14.5 Hz), 4.65-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.02-7.29 (6H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.90 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1514, 1327, 1248, 1227, 1163, 1121, 1069, 831, 783 cm^{-1} ;

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.65; H, 4.21; N, 2.68.

【0165】実施例33

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.168g (0.536ミリモル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 94mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物82mg (0.54ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g (0.54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.161g 収率64%

mp 219-221°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6 , 200MHz) δ 1.50-1.73 (4H, m), 2.05-2.35 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.4Hz), 3.

06 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.55-4.70 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 5.6 Hz), 6.95-7.09 (4H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3330, 1624, 1534, 1329, 1159, 1123, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.38; N, 2.90.

【0166】実施例34

4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩

4-アミノ-1-ナフタレンカルボニトリル9.948g (59.14ミリモル)と水酸化カリウム25gを水150ml中で1日間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水150mlに希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を濃塩酸で酸性にし、生じた沈殿をろ過して集め、エタノールと水で洗浄して、目的物を得た。褐色粉末 収量4.67g 収率35%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 2838, 1686, 1503, 1260, 1204, 1094, 766 cm^{-1}

2) 4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル

4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩2.330g (10.42ミリモル)を濃塩酸20ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.72g (10.4ミリモル)の水2ml溶液を滴下し、そのままの温度で0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅0.57g (5.73ミリモル)の濃塩酸4ml溶液および濃塩酸50mlを加え、100°Cで4時間攪拌した。室温に冷却した後、生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄した。得られた沈殿を、10%塩化水素のメタノール溶液40ml中で70°Cにて一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量0.299g 収率13%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 4.00 (3H, s), 7.58-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32-8.38 (1H, m), 8.92-9.01 (1H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1275, 1246, 1194, 1140, 1024, 787, 766 cm^{-1}

3) 4-クロロ-1-ナフトエ酸

4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル0.299g (1.355ミリモル)のメタノール10ml-テトラヒドロフラン5ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液2.71ml (2.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸

性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量0.234g 収率84%

mp 215-217°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 7.74-7.85 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27-8.35 (1H, m), 8.91-9.00 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1690, 1510, 1283, 1252, 785, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.85; H, 3.55. Found: C, 62.99; H, 3.31.

4) 4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155g (0.495ミリモル)、4-クロロ-1-ナフトエ酸0.10g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物76mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩95mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.173g 収率70%

mp 222-223°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 14.1 Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.27-7.62 (11H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1638, 1537, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.26; H, 3.88; N, 2.59.

【0167】実施例35

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]]カルバミン酸tert-ブチル2.58g (6.24ミリモル)のエタノール35ml溶液に

20%塩化水素エタノール溶液35mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、目的物2.05g(94%)を結晶として得た。

mp 173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 2.79 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (2H, br s); IR (KBr) 3314, 3009 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90. Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩780mg(1.89ミリモルの酢酸エチル5ml溶液に1-ナフトイルクロリド0.43ml(2.84ミリモル)と飽和重曹水5mlを加えて30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物354mg(40%)を結晶として得た。

mp 214-216°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.0Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 13.6 Hz), 3.28 (1H, br s), 4.74-4.91 (1H, m), 5.12 (1H, br s), 5.94 (1H, br d, $J = 9.4$ Hz), 7.05-7.24 (2H, m), 7.30-7.66 (11H, m), 7.84 (2H, t, $J = 9.3$ Hz); IR (KBr) 3366, 3285, 1636 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.17; H, 4.56; N, 2.88.

【0168】実施例36

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(268mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(413mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(10

0ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(487mg, 70%)を得た。

mp 198-199°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1636, 1620, 1607.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.80; H, 4.92; N, 2.79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 2.66-3.06 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.54 (12H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

【0169】実施例37

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル1.358g(6.309ミリモル)を濃塩酸10ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.52g(7.57ミリモルの水1ml溶液を滴下し、そのままの温度で0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅0.34g(3.47ミリモル)の濃塩酸2ml溶液を加え、100°Cで0.5時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。無色液体 収量0.713g 収率48% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.47 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.48 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.66 (3H, m), 8.22 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz), 8.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 1717, 1262, 1196, 1142, 789 cm^{-1}

2) 5-クロロ-1-ナフトエ酸

5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル0.713g(3.038ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.56ml(4.56ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量0.547g 収率87%

mp 248-250°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 7.64 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.74-7.83 (2H, m), 8.23 (1H, d,

$J = 6.6 \text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$); IR (KBr) $3100-2550$, 1678 , 1302 , 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{11}H_7ClO_2$: C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 63.96; H, 3.60.

3) 5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.520 mmol), 5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.52 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.223 g 収率 85%

mp $211-212^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 13.7 Hz), $4.68-4.83$ (1H, m), 4.94 (1H, t, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 5.36 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.08 (2H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), $7.17-7.58$ (11H, m), 7.75 (1H, d, $J = 10.0 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$); IR (KBr) 3277 , 1636 , 1537 , 1514 , 1327 , 1229 , 1169 , 1121 , 1069 , 1020 , 833 , 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}ClF_3NO_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.47; H, 4.00; N, 2.58.

【0170】実施例38

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.139 g (0.444 mmol), 4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull. 1 , 32 , $3968-80$ (1984) 参照) 98 mg (0.44 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 68 mg (0.44 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 58 mg (0.44 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを

通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.146 g 収率 64%

mp $207-209^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ $1.51-1.75$ (4H, m), $2.00-2.15$ (1H, m), $2.28-2.43$ (1H, m), $2.80-3.07$ (4H, m), $4.62-4.76$ (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 5.11 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.08 (2H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), $7.48-7.54$ (5H, m); IR (KBr) 3275 , 2944 , 1644 , 1526 , 1331 , 1159 , 1127 , 1069 , 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}F_3N_2O_4$: C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.53; H, 4.49; N, 5.30.

【0171】実施例39

6-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.234 g (0.747 mmol), 6-フルオロ-1-ナフトエ酸 (欧州特許EP0931547A1参照) 0.14 g (0.75 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75 mmol) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.302 g 収率 83%

mp $223-224^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ $2.85-3.08$ (2H, m), $4.73-4.87$ (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), $7.05-7.16$ (3H, m), $7.21-7.44$ (6H, m), $7.50-7.58$ (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$); IR (KBr) 3268 , 1638 , 1516 , 1325 , 1227 , 1167 , 1121 , 1069 , 864 , 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87. Found: C, 66.38; H, 4.28; N, 3.11.

【0172】実施例40

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166 g (0.530 mmol)

ル)、5-ニトロ-1-ナフトエ酸0.12g(0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物81mg(0.53ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.258g 収率95%

mp 211-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85-3.13 (2H, m), 4.74-4.88 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.50-7.70 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3287, 1680, 1526, 1329, 1115 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₄N₂O₄·DMF:C, 61.54; H, 4.65; N, 7.18. Found: C, 61.24; H, 4.62; N, 7.17.

【0173】実施例41

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸
3, 4-ジヒドロナフタレン-1, 1'-(2H)-ジカルボン酸ジエチル (J. Org. Chem., 54, 2713-18 (1989) 参照) 5.129g (18.56ミリモル)、塩化ナトリウム2.17g (37.1ミリモル)、水1mlをジメチルスルホキシド10ml中で180°Cにて1.5日間加熱した。室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体のメタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液30ml(30ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で反応液を酸性にし、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.350g 収率11%

mp 80-82°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.67-2.27 (4H, m), 2.67-2.93 (2H, m), 3.85 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.08-7.26 (4H, m); IR (KBr) 3065-2500, 1692, 129

8, 1225, 951, 752 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.58; H, 7.05.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.295g(0.942ミリモル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸0.17g(0.94ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g(0.94ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.18g(0.94ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.359g 収率81%

mp 205-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.35-1.95 (4H, m), 2.59-2.87 (4H, m), 3.45 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.38-4.49 (1H, m), 4.73 (0.5H, t, J = 4.4 Hz), 4.82 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.32 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 6.40 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91-7.23 (7H, m), 7.34-7.50 (4H, m); IR (KBr) 3279, 1647, 1514, 1329, 1167, 1113, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.24; N, 2.90.

【0174】実施例42

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール (Tetrahydro-5, 3, 15969-15982 (1990) 参照) 1.232g(6.990ミリモル)のアセトン50ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸2.10g(21.0ミリモル)と濃硫酸2mlを水9mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール5mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量

0.916 g 収率69%

mp 111-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.88 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3200-2500, 1690, 1437, 1408, 1283, 1273, 916, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 75.76; H, 7.42. Found: C, 75.71; H, 7.21.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.520ミリモル)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 9.9 mg (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.0 mg (0.52ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.156 g 収率 62%

mp 210-211°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.85-3.02 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.98 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.4 Hz), 6.94-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.53 (4H, m); IR (KBr) 3335, 2922, 1622, 1532, 1508, 2327, 1171, 1127, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$: C, 69.27; H, 5.61; N, 2.88. Found: C, 69.20; H, 5.62; N, 2.86.

【0175】実施例43

4-ブromo-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 酢酸(4-ブromo-1-ナフチル)メチル

1-ブromo-4-メチルナフタレン 14.98 g (67.75ミリモル)、N-ブromoスクシンイミド 12.1 g (67.8ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄し

た。集めた母液の溶媒を減圧留去して、1-ブromo-4-(ブromoメチル)ナフタレンの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶かし、酢酸ナトリウム 11.1 g (136ミリモル)を加え、60°C で 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 20/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 14.97 g 収率 79%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m); IR (neat) 1740, 1381, 1366, 1225, 1024, 824, 758 cm^{-1}

2) (4-ブromo-1-ナフチル)メタノール

酢酸(4-ブromo-1-ナフチル)メチル 14.97 g (53.63ミリモル)、水酸化ナトリウム 3.22 g (80.4ミリモル)をメタノール 50 ml - 水 30 ml - テトラヒドロフラン 30 ml 中で、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 11.77 g 収率 93%

mp 92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.80 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.13 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.07-8.15 (1H, m), 8.27-8.35 (1H, m); IR (KBr) 3214, 1375, 1258, 1073, 997, 822, 748 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}$: C, 55.72; H, 3.83. Found: C, 55.86; H, 3.70.

3) 4-ブromo-1-ナフトエ酸

(4-ブromo-1-ナフチル)メタノール 1.329 g (6.027ミリモル)のアセトン 50 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 1.81 g (18.1ミリモル)と濃硫酸 2 ml を水 9 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 1.272 g 収率 84%

mp 223-224°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.60-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.99-9.08 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1566, 1508, 1279.

1252, 1190, 903, 785, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrO}_2$: C, 52.62; H, 2.81. Found: C, 52.42; H, 2.87. 4) 4-ブromo-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.209 g (0.667 ミリモル)、4-ブromo-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.67 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.309 g 収率 85%

mp 229-231°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.84-3.11 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.33-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3262, 1638, 1537, 1514, 1329, 1163, 1125, 1069, 833, 754 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrF}_4\text{NO}_2$: C, 59.36; H, 3.69; N, 2.56. Found: C, 59.31; H, 3.84; N, 2.72.

【0176】実施例44

2-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アセトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156 g (0.498 ミリモル)、シクロペンチル酢酸 64 mg (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 76 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 95 mg (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.185 g 収率 88%

mp 195-196°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 0.75-1.05 (2H, m), 1.25-1.65 (6H, m), 1.92-2.12 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 4.39-4.52 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.10

(1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3301, 2949, 1645, 1539, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 65.08; H, 5.90; N, 3.41.

【0177】実施例45

3-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]プロピオンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501 ミリモル)、3-シクロペンチルプロピオン酸 71 mg (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 96 mg (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.180 g 収率 82%

mp 169-170°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.98 (2H, br s), 1.35-1.70 (9H, m), 2.07 (2H, dt, $J = 2.6$ Hz, 7.4 Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.4 Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.39 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3303, 2951, 1645, 1537, 1514, 1327, 1163, 1123, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.89; H, 6.22; N, 3.20. Found: C, 65.61; H, 6.16; N, 3.32.

【0178】実施例46

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.552 ミリモル)、1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (Synth. Commun., 15, 711-713 (1984) 参照) 0.10 g (0.55 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ

ミド・塩酸塩 0.11 g (0.55 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.204 g 収率 78%

mp 188-189°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.88-3.08 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.59-4.72 (1H, m), 5.13 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.31-7.60 (9H, m), 7.82-7.92 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1622, 1537, 1510, 1331, 1159, 1123, 1069, 833, 766 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.42; H, 4.04; N, 2.96. Found: C, 63.50; H, 4.10; N, 2.90.

【0179】実施例47

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド 4-フェニル酪酸 (141 mg, 0.86 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.15 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (179 mg, 68%) を得た。

mp 150-151°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1645, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.91; H, 5.35; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

【0180】実施例48

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ

ニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (560 mg, 88%) を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1636, 1541.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.30; H, 5.21; N, 3.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.44 (2H, m), 2.58-2.94 (4H, m), 3.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-7.86 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.38 (11H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0181】実施例49

4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-2-メチル-2-ブテンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154 g (0.492 ミリモル)、4, 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブテン酸 76 mg (0.49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.178 g 収率 81%

mp 182-183°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.04 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.24-6.26 (1H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3297, 1647, 1541, 1514, 1329, 1167, 1119, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12. Found: C, 56.02; H, 4.04; N, 2.82.

【0182】実施例50

2, 3-ジクロロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フ

化合物の高極性異性体 (61 mg, 31%) を得た。

mp 242-243°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1703, 1649, 1539, 1510.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₄NO₃·0.1H₂O: C, 65.99; H, 4.52; N, 2.96

Found: C, 65.70; H, 4.41; N, 2.83.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.60 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.40-4.62 (1H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.46-6.60 (1H, m), 6.60-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.2 Hz).

また同時に、表題化合物の低極性異性体 (74 mg, 38%) を得た。

mp 237-238°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1651, 1549, 1513.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₄NO₃: C, 66.24; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 66.19; H, 4.36; N, 2.90.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.64-2.92 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 4.83 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.22 (5H, m), 7.38-7.58 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.0 Hz).

【 0186 】 実施例 54

4-シアノ-N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸 25.90 g (119.8 ミリモル) をテトラヒドロフラン 80 ml - N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 中で攪拌しながら、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン 18.2 g (120 ミリモル) を室温に加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液にヨードメタン 51.0 g (359 ミリモル) を室温に加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に希釈し、酢酸エチルで洗浄した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 6.309 g 収率 23%

mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 7.59-7.68 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.75-8.84 (1H, m), 8.88-8.96 (1H, m); IR (KBr) 3100-2635, 1723, 1701, 1291, 1281, 1256, 1206, 1152, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₃O₄: C, 67.82; H, 4.38. Found: C, 67.82; H, 4.28.

2) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 2.553 g (11.09 ミリモル) と N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化オキザリル 1.93 ml (22.2 ミリモル) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。15% アンモニア水 1.52 g (22.2 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 1.86 g (22.2 ミリモル) をテトラヒドロフラン 40 ml 中で氷冷下攪拌しながら、上で得た液体をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解したものを滴下し、氷冷下 0.5 時間、さらに室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 2.418 g 収率 95%

mp 182-184°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.56-7.71 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.43 (1H, m), 8.83-8.91 (1H, m); IR (KBr) 3374, 3193, 1719, 1647, 1578, 1279, 1250, 1198, 1127, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁NO₃: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 67.77; H, 5.20; N, 5.79.

3) 4-シアノ-1-ナフトエ酸メチル

4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 1.756 g (7.660 ミリモル) と塩化チオニル 0.68 ml (15.3 ミリモル) をトルエン 30 ml 中で 80°C にて 30 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.021 g 収率 63%

mp 109-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.05 (3H, s), 7.69-7.80 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.86-8.94 (1H, m); IR (KBr) 2332, 1717, 1298, 1256, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₂: C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63. Found: C, 73.93; H, 4.29; N, 6.65.

4) 4-シアノ-1-ナフトエ酸

4-シアノナフトエ酸メチル 0.862 g (4.081 ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.16 ml (8.16 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物

を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.730g 収率91% mp 237-238°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 7.77-7.91 (2H, m), 8.14-8.27 (3H, m), 8.83-8.92 (1H, m); IR (KBr) 3100-2550, 2226, 1698, 1516, 1285, 1264, 1204, 795, 770 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2$: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 72.96; H, 3.42; N, 7.07.

5) 4-シアノ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155g (0.495ミリモル)、4-シアノ-1-ナフトエ酸0.10g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物76mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩94mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.204g 収率84% mp 199-201°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6 , 200MHz) δ 2.84-2.98 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.13-8.22 (2H, m); IR (KBr) 3283, 2228, 1642, 1539, 1512, 1327, 1163, 1125, 1111, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 68.04; H, 4.12; N, 5.67. Found: C, 67.86; H, 4.19; N, 5.55.

【0187】実施例55

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]ベンズアミド(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド(136mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(18

2mg, 73%)を得た。

mp 202-203°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3297, 1640, 1607, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22

Found: C, 63.30; H, 4.26; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (2H, m), 7.40-7.64 (6H, m).

【0188】実施例56

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6-(メチルオキシ)-1-ナフタレンカルボキサミド

6-メトキシ-1-ナフタレンカルボン酸(129mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.28ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(148mg, 69%)を得た。

mp 193-194°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.36; H, 4.68; N, 2.81

Found: C, 67.24; H, 4.71; N, 2.81.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.16 (2H, m), 3.37 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 5.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0189】実施例57

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-キノリンカルボキサミド4-キノリンカルボン酸(111mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加え

て、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(63mg, 3.2%)を得た。

mp 227-228°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1508, 1331.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀F₄N₂O₂ · 0.5H₂O: C, 65.41; H, 4.43; N, 5.87

Found: C, 65.31; H, 4.68; N, 5.61.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.76-2.98 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 4.72-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60-6.80 (1H, m), 7.02-7.20 (3H, m), 7.22-7.60 (8H, m), 7.62-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.82 (1H, brs).

【0190】実施例58

3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸(J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989)参照) 3.020g (13.91ミリモル)、濃硫酸1mlのエタノール50ml溶液を1日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量3.137g 収率92% mp 78-79°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.50 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 1.0 Hz, 6.8 Hz, 8.2 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 1.3 Hz, 6.7 Hz, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.03 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1717, 1603, 1526, 1453, 1339, 1281, 1240, 1190, 1155, 1140, 1024, 795, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁NO₄: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.64; H, 4.44; N, 5.64.

2) 3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル5.371g (21.90ミリモル)のエタノール30ml溶液を10%パラ

ジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。橙色液体 収量4.681g 収率99%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (2H, br s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.70 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.2 Hz); IR (neat) 3465, 3374, 2980, 1705, 1626, 1236, 1202 cm⁻¹

3) 3-フルオロ-1-ナフトエ酸

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル2.318g (10.77ミリモル)、濃塩酸4mlを水30ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.89g (12.9ミリモル)の水2ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオリン酸水溶液2.70ml (18.3ミリモル)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8ml中で、170°Cにて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、3-フルオロ-1-ナフトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を淡黄色液体として得た。得られた液体のエタノール30ml-テトラヒドロフラン40ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液10ml (10ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量0.629g 収率31%

mp 185-187°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.58-7.66 (2H, m), 7.94-8.03 (3H, m), 8.82-8.88 (1H, m); IR (KBr) 3150-2550, 1696, 1682, 1296, 1252, 1221, 750 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇FO₂: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.57; H, 3.80.

4) 3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.158g (0.504ミリモ

ル)、3-フルオロ-1-ナフトエ酸0.10g(0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物77mg(0.50ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.50ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.199g 収率81%

mp 223-225°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 14.3 Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.9 Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.60 (10H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 10.0$ Hz); IR (KBr) 3277, 1642, 1624, 1537, 1514, 1325, 1231, 1165, 1127, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.66; H, 4.21; N, 2.70.

【0191】実施例59

4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]ブチルアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.170g(0.543ミリモル)、4, 4, 4-トリフルオロブタン酸77mg(0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物83mg(0.54ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.210g 収率88%

mp 178-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.15-2.45 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 4.33-4.46 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.92 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.38-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3299, 1655, 1557, 1514, 1329, 1229, 1107, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 54.93; H, 4.15; N, 3.20. Found: C, 54.96; H, 4.22; N, 2.95.

【0192】実施例60

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-4-(メチルオキシ)ベンズアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-アニソイルクロリド(146mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(185mg, 72%)を得た。

mp 192-193°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1624, 1609, 1539, 1507, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13

Found: C, 64.44; H, 4.66; N, 3.09.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86-3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.50-4.66 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.60 (6H, m).

【0193】実施例61

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボキサミド

9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸(144mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(154mg, 69%)を得た。

mp 231-232°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1638, 1607.

Anal. Calcd for $C_{30}H_{21}F_4NO_3$: C, 69.36; H, 4.07; N, 2.70

Found: C, 69.13; H, 4.22; N, 2.53.

1H -NMR (CD_3OD) δ : 2.78-2.96 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.32 (5H, m), 7.46-7.66 (8H, m).

【0194】実施例62

3, 3-ジメチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ブチルアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168g (0.536ミリモル)、3, 3-ジメチルブタン酸 6.2mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.2mg (0.54ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10g (0.54ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.155g 収率 70%

mp 140-141°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 0.81 (9H, s), 1.87 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.99 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.8 Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 15.0 Hz), 3.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.32-4.56 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.31 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3337, 2963, 1626, 1534, 1510, 1333, 1231, 1159, 1127, 1071, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{22}H_{25}F_4NO_2$: C, 64.22; H, 6.12; N, 3.40. Found: C, 64.03; H, 6.20; N, 3.16.

【0195】実施例63

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200mg, 0.57ミリモル) の酢酸エチル (5ml) 溶液に 2-ナフトイルクロリド (164mg, 0.86ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (175mg, 65%) を得た。

mp 174-175°C

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1640, 1537, 1514.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.23; H, 4.49; N, 2.92.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.96-3.04 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.40-7.64 (7H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, s).

【0196】実施例64

4-(ジフルオロメチル)-N-[(1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (4.14g, 22.2ミリモル) のメタノール (50ml) 溶液に塩化チオニル (3ml) を加え、60°Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.32g, 97%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1715, 1591.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50-7.68 (2H, m), 8.00-8.14 (2H, m), 8.92-9.02 (1H, m).

2) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.23g, 21.1ミリモル) のクロロホルム (70ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (4.1g, 23.2ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (175mg, 1.05ミリモル) を加え 30分加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し 4-((アセチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4.1g, 74%) を

得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1717, 1595, 1518.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 69.76; H, 5.46

Found: C, 69.63; H, 5.54.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.52-7.70 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.90-9.00 (1H, m).

3) 4-(アセチルオキシ)メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル(3.91g, 15.1ミリモル)のメタノール(20ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15.1ml, 15.1ミリモル)を加え、室温で5分撹拌した。反応液に1規定塩酸(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル(2.78g, 85%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 71.92; H, 5.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.00-8.16 (2H, m), 8.88-8.96 (1H, m).

4) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル(2.0g, 9.25ミリモル)のクロロホルム(40ml)溶液に二酸化マンガンをセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル(1.41g, 85%)を得た。

mp 95-96°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723, 1696.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 72.89; H, 4.71

Found: C, 72.81; H, 4.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 7.60-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.76-8.82 (1H, m), 9.20-9.28 (1H, m), 10.47 (1H, s).

5) 4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル(800mg, 3.73ミリモル)のトルエン(15ml)溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(750ml, 5.1ミリモル)を加え室温で終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水(10ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル(522mg, 59%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$: C, 66.10; H, 4.27

Found: C, 66.07; H, 4.35.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (3H, s), 7.19 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10-8.22 (2H, m), 8.86-8.96 (1H, m).

6) 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル(450mg, 1.91ミリモル)のメタノール(5ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(1.9ml, 3.8ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸(5ml)を加え、酢酸エチル(20ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸(344mg, 81%)を得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1701.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$: C, 64.87; H, 3.63

Found: C, 64.76; H, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22 (1H, t, $J = 54.8$ Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.02-9.18 (1H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.96ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸(213mg, 0.96ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(275mg, 1.44ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(147mg, 0.96ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(410mg, 83%)を得た。

mp 212-213°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1618, 1513.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

Found: C, 64.77; H, 4.36; N, 2.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.00-3.16 (2H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.04-5.1

2 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.82-7.66 (14 H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0197】実施例65

N-(1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.0 g, 4.62ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にヨウ化メチル (1 ml) を加え、更に水素化ナトリウム (222 mg, 5.55ミリモル, 60%油性) を0℃にて加え、室温で10分撹拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-10:1) で精製し4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (898 mg, 84%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1717.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄O₃ · 0.1H₂O: C, 72.46; H, 6.16

Found: C, 72.66; H, 6.09.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.90-8.98 (1H, m).

2) 4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (780 mg, 3.38ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.76 ml, 6.76ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (615 mg, 84%) を得た。

mp 133-134°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1694.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₂O₃: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 72.10; H, 5.64.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.52 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.10-9.16 (1H, m).

3) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (207 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (27

5 mg, 1.44ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (340 mg, 69%) を得た。

mp 170-171°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₅F₄NO₃: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.89; H, 5.05; N, 2.45.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.46 (3H, s), 4.68-4.88 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.92-5.00 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.22-7.62 (10H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0198】実施例66

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-アントラセンカルボキサミド

1-アントラセンカルボン酸 (143 mg, 0.64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 66%) を得た。

mp 227-228°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1615, 1514, 1323.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₃F₄NO₂: C, 71.70; H, 4.50; N, 2.70

Found: C, 71.57; H, 4.41; N, 2.68.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.70-4.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.78 (9H, m), 7.81 (1H, s), 7.92-8.

06 (2H, m), 8.41 (1H, s).

【0199】実施例67

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチルナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.224g(0.715ミリモル)、2-メチル-1-ナフトエ酸0.13g(0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.71ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g(0.71ミリモル)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.233g 収率68%

mp 96-98℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.5 Hz), 2.99 3.08 (2H, m), 4.96-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.02-7.41 (8H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.68 7.75 (2H, m); IR (KBr) 3241, 3058, 1632, 1510, 1327, 1225, 1163, 1123, 1069, 814 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄N₂O₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.64; H, 4.72; N, 2.82.

【0200】実施例68

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンズアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.166g(0.530ミリモル)、安息香酸65mg(0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物81mg(0.53ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.178g 収率81%

mp 193-194℃; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J

= 10.5 Hz, 14.1 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 2.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 1638, 1534, 1325, 1227, 1167, 1125, 1069, 829, 698 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₄N₂O₂: C, 66.18; H, 4.59; N, 3.36. Found: C, 66.05; H, 4.51; N, 3.44.

【0201】実施例69

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2-フェニルアセトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル(20ml)溶液にフェニルアセチルクロリド(285ml, 2.15ミリモル)および飽和重曹水(20ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(578mg, 93%)を得た。

mp 173-174℃

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1539, 1514.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄N₂O₂: C, 66.82; H, 4.91; N, 3.25

Found: C, 66.63; H, 4.78; N, 3.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.44 (2H, s), 3.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90-7.10 (6H, m), 7.24-7.36 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz).

【0202】実施例70

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2-トリフルオロアセトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155g(0.495ミリモル)と炭酸水素ナトリウム83mg(0.99ミリモル)をテトラヒドロフラン10ml中で攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸0.08ml(0.59ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.154g 収率76%

mp 162-163℃; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.

81-2.97 (2H, m), 4.31-4.48 (1H, m), 4.85 5.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.39-7.47 (4H, m), 7.79-7.92 (1H, m); IR (KBr) 3301, 1701, 1564, 1514, 1327, 1233, 1182, 1128, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 52.82; H, 3.45; N, 3.42. Found: C, 52.98; H, 3.43; N, 3.25.

【0203】実施例71

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.153 g (0.488ミリモル)、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸 71 mg (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 90 mg 収率 42%

mp 164-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.66 (1H, br s), 2.79-2.96 (2H, m), 4.41-4.55 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 5.94 (1H, tt, $J = 5.5\text{Hz}$, 5.29 Hz), 6.55 (1H, br d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.10 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J = 5.8\text{Hz}$, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$); IR (KBr) 3304, 1686, 1329, 1231, 1175, 1113, 1069, 829 cm^{-1}

【0204】実施例72

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にピバロイルクロリド (119 mg, 0.64ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg,

81%) を得た。

mp 180-181°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1605, 1507, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.43; H, 4.06; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 4.50-4.66 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.00-7.16 (4H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.58 (4H, m).

【0205】実施例73

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド
1) 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

4-フルオロベンズアルデヒド 17.02 g (137.1ミリモル)、酢酸 11.5 g (192ミリモル)、メチルアミン・塩酸塩 3.70 g (54.9ミリモル)、酢酸ナトリウム 4.50 g (54.9ミリモル)、ニトロエタン 41.2 g (549ミリモル) の混合物を 100°C で 1.5 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量 18.40 g 収率 74%

mp 59-61°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.44 (2H, dd, $J = 5.4\text{Hz}$, 8.8 Hz), 8.06 (1H, s); IR (KBr) 1514, 1318, 1225, 982, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_2$: C, 59.67; H, 4.45; N, 7.73. Found: C, 59.51; H, 4.39; N, 7.80.

2) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキシエチル
イソブチリル酢酸エチル 20.06 g (126.8ミリモル) と 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 23.0 g (127ミリモル) のエタノール 100 ml 溶液にピペリジン 12.5 ml (127ミリモル) を室温に加え、室温で一晩、80°C で 1 時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に水 50 ml と濃塩酸 30 ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量 5.95 g 収率 16%

冷メタノールより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 27-28°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.09 (3H, t,

J = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 2974, 1707, 1578, 1510, 1221, 1149, 1059 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}_3$: C, 70.33; H, 6.60. Found: C, 70.36; H, 6.53.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸エチル 1.500 g (5.167ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.65 g (41.3ミリモル)をメタノール 15 ml-水 5 ml 中で、70°Cにて8時間撹拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.958 g 収率 71%

mp 176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3050-2500, 1680, 1512, 1225, 1074, 845 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}_3$: C, 68.69; H, 5.76. Found: C, 68.57; H, 5.84.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.211 g (0.673ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸 0.18 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.288 g 収率 77%

mp 134-136°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.09 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.9 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.3 Hz), 3.51-3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.40-4.53 (1H, m), 4.80 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.9

0-7.13 (7H, m), 7.23-7.30 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3347, 2973, 2634, 1620, 1605, 1512, 1329, 1223, 1163, 1125, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.78; H, 5.06; N, 2.51. Found: C, 66.43; H, 5.20; N, 2.41.

【0206】実施例74

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル) [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3-ビフェニルカルボン酸 (127 mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 69%) を得た。

mp 165-166°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1641, 1539, 1510. Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84

Found: C, 70.32; H, 4.80; N, 2.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.02 (1H, m), 2.99 (1H, s), 3.64 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08-5.18 (1H, m), 6.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.38-7.58 (11H, m), 7.70-7.76 (2H, m).

【0207】実施例75

4-(ジメチルアミノ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (150 mg, 0.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 4-ジメチルアミノナフタレンカルボン酸 (89 mg, 0.42ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (119 mg, 0.62ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (63.6 mg, 0.42ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸

エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (149 mg, 70%) を得た。

mp 169-170°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1634, 1578, 1510. Anal. Calcd for C₂₉H₂₆F₄N₂O₂: C, 68.23; H, 5.13; N, 5.49

Found: C, 68.09; H, 5.11; N, 5.32.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.88 (6H, s), 2.76-3.14 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.84 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02-7.18 (3H, m), 7.30-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0208】実施例76

3-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.317 g (10.76 ミリモル) を濃塩酸 30 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (12.9 ミリモル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0.53 g (5.38 ミリモル) の濃塩酸 4 ml 溶液を氷冷下に加え、100°C で 0.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。無色液体 収量 1.058 g 収率 42%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.51-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1279, 1240, 1188, 1142 cm⁻¹

2) 3-クロロ-1-ナフトエ酸

3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 1.056 g (4.500 ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 9.00 ml (9.00 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を

得た。白色結晶 収量 0.769 g 収率 83%

mp 217-218°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.59-7.72 (2H, m), 7.97-8.07 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81-8.86 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1699, 1285, 1254, 1196, 883, 793, 745 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂: C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 64.00; H, 3.44.

3) 3-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.153 g (0.488 ミリモル)、3-クロロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 75 mg (0.49 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.210 g 収率 86%

mp 220-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 13.5 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 13.2 Hz), 4.62-4.77 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3285, 1642, 1541, 1514, 1325, 1163, 1119, 1069, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀ClF₄NO₂: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.82; H, 4.17; N, 2.74.

【0209】実施例77

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (106 mg, 0.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加え

て室温で終夜撹拌した。反応液を水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(160 mg, 81%)を得た。

mp 121-122°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1780, 1644, 1537. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 65.36; H, 4.61; N, 3.05

Found: C, 65.41; H, 4.38; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76-3.00 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 4.12 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.48-4.76 (4H, m), 5.08 (1H, s), 6.90-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

【0210】実施例78

2-ブromo-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アセトアミド(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン(2.0 g, 5.54ミリモルの酢酸エチル(50 ml)溶液にブromoアセチルブromid(723 ml, 8.30ミリモル)および飽和重曹水(50 ml)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(2.0 g, 83%)を得た。

mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1659, 1647, 1547. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrF}_4\text{NO}_2$: C, 49.79; H, 3.71; N, 3.23

Found: C, 49.80; H, 3.41; N, 3.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72-2.96 (3H, m), 3.74 (2H, dd, $J=18.4, 13.6$ Hz), 4.38-4.52 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.0$ Hz).

【0211】実施例79

4-ブチル-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド 4-n-ブチル安息香酸(153 mg, 0.86ミリモルのテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15 ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01 ml)を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5 ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン(2.0 g, 5.54ミリモルの酢酸エチル(50 ml)溶液にブromoアセチルブromid(723 ml, 8.30ミリモル)および飽和重曹水(50 ml)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(162 mg, 24%)を得た。

-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200 mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(172 mg, 64%)を得た。

mp 171-172°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1609, 1537, 1512. Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

Found: C, 68.46; H, 5.89; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.22-1.44 (2H, m), 1.48-1.70 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.80-3.06 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.00-7.36 (6H, m), 7.38-7.58 (6H, m).

【0212】実施例80

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-8-キノリンカルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450 mg, 1.44ミリモルのアセトニトリル(30 ml)溶液に8-キノリンカルボン酸(249 mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(413 mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220 mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(162 mg, 24%)を得た。

mp 83-84°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1574, 1549. Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 64.19; H, 4.56; N, 5.76

Found: C, 64.07; H, 4.39; N, 5.61.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.96-7.08 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.36-7.54 (5H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J=4.0, 1.8$ Hz), 8.79 (1H, dd, $J=7.4, 1.8$ Hz), 11.49 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

z).

【0213】実施例81

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(179mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(171mg, 62%)を得た。

mp 228-229°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3285, 1641, 1329. Anal. Calcd for C₂₄H₁₈F₇NO₂: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.30; H, 3.74; N, 3.04.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.08 (3H, m), 4.56-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.06-6.20 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.56 (4H, m), 7.60-7.70 (4H, m).

【0214】実施例82

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-(1-ナフタレン)アセトアミド

1-ナフタレン酢酸(160mg, 0.86ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(175mg, 64%)を得た。

mp 186-187°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3285, 1657, 1539, 1512, 1120. Ana

l. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.62; H, 4.68; N, 2.85.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.28 (2H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.24-4.40 (1H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.70-7.94 (3H, m).

【0215】実施例83

2-(エチルオキシ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(400mg, 0.79ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(II)(198mg, 1.57ミリモル)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.79ミリモル)を加え、1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(エチルオキシ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミドを得た。再結晶後の母液を減圧留去し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物(37.2mg, 9%)を得た。

mp 157-158°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1622, 1510, 1300, 1236. Anal. Calcd for C₂₉H₂₅F₄NO₃: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.96; H, 4.86; N, 2.82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, 7.0 Hz), 2.62-3.10 (2H, m), 3.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06-4.30 (2H, m), 4.88-5.04 (1H, m), 5.10-5.22 (1H, m), 6.03 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.77 (2H, dd, J = 20.0, 8.2 Hz).

【0216】実施例84

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-アントラセンカルボキサミド
9-アントラセンカルボン酸(143mg, 0.64ミ

リモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(136mg, 61%)を得た。
mp 251-252°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1655, 1514, 1335, 1161, 1111.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₃F₄NO₂: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.81; H, 4.55; N, 2.74.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 11.8 Hz), 3.59 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.16-5.32 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.10 (1H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.54-7.76 (6H, m), 7.84-8.00 (2H, m), 8.42 (1H, s).

【0217】実施例85

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボキサミド
9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボン酸(144mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(137mg, 61%)を得た。

mp 185-186°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1698, 1607, 1574.

Anal. Calcd for C₃₀H₂₁F₄NO₂·0.1H₂O: C, 69.12; H, 4.10; N, 2.69

Found: C, 68.98; H, 3.91; N, 2.63.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.12 (2H, m), 3.85 (1H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.20 (1H, s), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.70 (12H, m), 8.12 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 10.16 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0218】実施例86

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾアミド
(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(117mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(73mg, 31%)を得た。

mp 150-151°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1620, 1543, 1512.

Anal. Calcd for C₂₅H₁₇F₁₀NO₂: C, 54.26; H, 3.10; N, 2.53

Found: C, 54.12; H, 2.95; N, 2.38.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.04 (3H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 5.13 (1H, s), 6.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.90-8.02 (3H, m).

【0219】実施例87

8-ブロモ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
8-ブロモ-1-ナフタレンカルボン酸(161mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン：酢酸エチル＝2：1－1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（67 mg, 29%）を得た。

mp 191-192°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1653, 1634, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀BrF₄NO₂·0.2H₂O: C, 58.97; H, 3.74; N, 2.55

Found: C, 58.73; H, 3.44; N, 2.49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.02 (2H, m), 4.78 (1H, br s), 5.02-5.20 (1H, m), 5.60-5.80 (1H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.44 (5H, m), 7.44-7.70 (4H, m), 7.74-7.96 (3H, m).

【0220】実施例88

4-（4-フルオロベンゾイル）-N-〔（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕エチル〕ベンゼンカルボキサミド
（1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（4-フルオロフェニル）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパン-1-オール0.224 g（0.715ミリモル）、4-（4-フルオロベンゾイル）安息香酸0.17 g（0.71ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g（0.71ミリモル）をアセトニトリル10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩0.14 g（0.71ミリモル）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.321 g 収率83%

mp 156-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.83-3.06 (2H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.08 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14-7.31 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.77 (4H, s), 7.83 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3536, 3303, 1644, 1601, 1541, 1507, 1329, 1281, 1225, 1161, 1111, 1069, 864, 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₂F₅NO₃·0.2H₂O: C, 66.35; H, 4.16; N, 2.58. Found: C, 66.14; H, 4.06; N, 2.57.

【0221】実施例89

4-〔（Z）-2-（4-クロロフェニル）エチニル〕-N-〔（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕エチル〕ベンゼンカルボキサミド
（1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（4-フルオロフェニル）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパン-1-オール0.245 g（0.782ミリモル）、（Z）-4-〔2-（4-クロロフェニル）エチニル〕安息香酸0.20 g（0.78ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.12 g（0.78ミリモル）をアセトニトリル10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩0.15 g（0.78ミリモル）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.378 g 収率87%

mp 193-194°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 2.8 Hz), 6.61 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14-7.30 (8H, m), 7.42-7.56 (6H, m); IR (KBr) 3260, 1642, 1512, 1325, 1165, 1115, 1067, 872, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₄ClF₄NO₂: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 67.00; H, 4.42; N, 2.48.

【0222】実施例90

4-（4-クロロフェノキシ）-N-〔（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕エチル〕ベンゼンカルボキサミド
（1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（4-フルオロフェニル）-3-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕プロパン-1-オール0.235 g（0.750ミリモル）、4-（4-クロロフェノキシ）安息香酸0.19 g（0.75ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g（0.75ミリモル）をアセトニトリル10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩0.14 g（0.75ミリモル）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.353 g 収率87%

mp 188-189°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.2 Hz); IR (KBr) 3291, 1636, 1512, 1487, 1329, 1256, 1121, 1069, 837, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₂ClF₄NO₃: C, 64.04; H, 4.08; N, 2.58. Found: C, 63.86; H, 4.06; N, 2.5.

【0223】実施例91

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド

1) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

ベンゾイル酢酸エチル 12.43 g (64.67ミリモル)と1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 11.7 g (64.7ミリモル)のエタノール 60 ml 溶液にヒペリジン 6.40 ml (64.7ミリモル)を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液に水 50 ml と濃塩酸 15 ml を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 7.860 g 収率 38%

メタノールより再結晶して、白色粉末を得た。

mp 78-79°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd, J = 1.9 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 1716, 1510, 1323, 1223, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FO₃: C, 74.06; H, 5.28. Found: C, 73.82; H, 5.35.

2) 5-[(アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル
4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 19.06 g (58.76ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 10.5 g (58.8ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、5-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体をN,N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶かし、酢酸ナトリウム 9.64 g (118ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 17.24 g 収率 77%

ジソプロピルエーテルより再結晶して、淡褐色粉末を得た。

mp 114-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1

Hz), 5.01 (2H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m); IR (KBr) 1740, 1717, 1508, 1242, 1223, 1130, 1024, 849, 700 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₁₉FO₅: C, 69.10; H, 5.01. Found: C, 69.08; H, 5.07.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

5-[(アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 4.020 g (10.51ミリモル)と10%塩化水素のメタノール溶液 50 ml の混合物を、室温で2.5日間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体

収量 2.130 g 収率 57%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.37 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1223, 1109, 1096 cm⁻¹

4) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸

4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 1.535 g (4.332ミリモル)と2N水酸化ナトリウム水溶液 4.33 ml (8.66ミリモル)をメタノール 20 ml 中で、70°Cにて8時間撹拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 1.006 g 収率 71%
mp 175-176°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.36 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m); IR (KBr) 3055-2555, 1686, 1508, 1225, 1100, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₅FO₄: C, 69.93; H, 4.63. Found: C, 69.76; H, 4.71.

5) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.228 g (0.728ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)

メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸0.24g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.73ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.73ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.341g 収率75%

mp 204-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.48 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.51-2.70 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.51-4.64 (1H, m), 4.75 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.00 (4H, m), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.42 (7H, m), 7.56-7.61 (2H, m); IR (KBr) 3301, 1636, 1512, 1329, 1223, 1163, 1123, 1094, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{N}_4$: C, 67.63; H, 4.54; N, 2.25. Found: C, 67.46; H, 4.71; N, 2.25.

【0224】実施例92

4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.219g (0.699ミリモル)、4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]安息香酸0.18g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.345g 収率89%

mp 211-212°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.56-3.06 (6H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.01-7.27 (9H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1541, 1512, 1325, 1229, 1163, 1115, 1067, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClF}_4\text{N}_4$: C, 66.97; H, 4.71; N, 2.52. Found: C, 66.65; H, 4.62; N, 2.51.

【0225】実施例93

4-[cis-3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.264g (0.843ミリモル)、cis-4-[3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]安息香酸0.23g (0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g (0.84ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g (0.84ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.288g 収率60%

mp 162-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.91 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 3.5$ Hz, 10.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.46-4.63 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.03-6.08 (1H, m), 7.02-7.23 (10H, m), 7.36-7.43 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3289, 1642, 1541, 1510, 1325, 1229, 1163, 1111, 1067, 1019, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{N}_4$: C, 65.32; H, 4.24; N, 2.46. Found: C, 65.21; H, 4.01; N, 2.44.

【0226】実施例94

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.218g (0.696ミリモル)、4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)安息香酸0.21g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量0.363g 収率87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.82-2.99 (2H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 3.56 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.54-4.68

(1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.38-7.57 (7H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1640, 1624, 1541, 1510, 1325, 1223, 1161, 1119, 1067, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}_2$: C, 64.31; H, 4.55; N, 2.34. Found: C, 64.20; H, 4.44; N, 2.60.

【0227】実施例95

5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド

1) 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル

1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 44, 2g (290ミリモル) のトルエン 250ml 溶液に室温でアセト酢酸メチル 33.7g (290ミリモル) を加え、引き続き 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 50.08g (290.2ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。得られたトルエン溶液を水で 3 回洗浄した後、p-トルエンスルホン酸一水和物 5g を加え、ディーンスタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件で 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1-9/1)、冷メタノールより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量 31.26g 収率 46%

mp 96-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1705, 1501, 1449, 1233, 1105, 1044, 843, 829, 779 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_3$: C, 66.66; H, 4.73. Found: C, 66.63; H, 4.56.

2) 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル 15.36g (65.58ミリモル) と水酸化ナトリウム 5.25g (131ミリモル) をメタノール 100ml - 水 50ml 中で、室温にて一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量 13.42g 収率 93%

mp 217-218°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1505, 1474, 1233, 774 cm^{-1} ; Anal. Calc

d for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_3$: C, 65.46; H, 4.12. Found: C, 65.50; H, 4.15.

3) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.219g (0.699ミリモル)、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸 0.15g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11g (0.70ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13g (0.70ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.273g 収率 76%

mp 179-181°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.52 (3H, s), 2.76-2.99 (2H, m), 3.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.51-4.66 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, s), 7.03-7.15 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.49-7.58 (4H, m); IR (KBr) 3266, 1640, 1510, 1501, 1327, 1233, 1165, 1123, 1069, 837 cm^{-1}

【0228】実施例96

4-[(Z)-2-(2-クロロフェニル)エチニル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.208g (0.664ミリモル)、(Z)-4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]安息香酸 0.17g (0.66ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10g (0.66ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13g (0.66ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.312g 収率 85%

mp 153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.

81-2.97 (2H, m), 3.60 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.51-4.64 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.99-7.26 (9H, m), 7.36-7.50 (7H, m); IR (KBr) 3291, 1638, 1539, 1514, 1325, 1231, 1165, 1119, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 66.90; H, 4.01; N, 2.39.

【0229】実施例97

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[(フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 2-メチル-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸7.579g (40.70ミリモル)とN, N-ジメチルホルムアミド3滴のテトラヒドロフラン40ml溶液に、塩化オキサリル7.10ml (81.4ミリモル)を室温で滴下し、0.5時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。メタノール2.47ml (61.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.50g (4.07ミリモル)、トリエチルアミン8.51ml (61.1ミリモル)のアセトニトリル50ml溶液に、氷冷下、上で得た液体をアセトニトリル20mlに溶解したものを滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量7.866g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.51 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41-7.55 (2H, m), 7.77-7.83 (3H, m); IR (neat) 1728, 1435, 1281, 1244, 1219, 1138, 1051, 814 cm^{-1}

2) 2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸メチル1.277g (6.377ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド1.14g (6.38ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)10mgの四塩化炭素10ml溶液を0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、2-ブロモメチル-1-ナフトエ酸メチルの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をチオフェノール0.84g (7.65ミリモル)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.14ml (7.65ミリモル)とともにアセトニトリル20ml中で室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量1.606g 収率82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.99 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.35 (5H, m), 7.40-7.56 (3H, m), 7.79-7.88 (3H, m); IR (neat) 1723, 1437, 1287, 1252, 1233, 1209, 1140, 1036, 747 cm^{-1}

3) 2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル

1.477g (4.789ミリモル)と水酸化ナトリウム2.50g (62.5ミリモル)をメタノール30ml-テトラヒドロフラン20ml中で、6時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量0.880g 収率62%

mp 100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 4.47 (2H, s), 7.16-7.58 (8H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1680, 1283, 1262, 756, 733 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: C, 73.44; H, 4.79. Found: C, 73.17; H, 4.81.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[(フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.260g (0.830ミリモル)、2-[(フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸0.24g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g (0.83ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g (0.83ミリモル)を加え、80°Cで一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.337g 収率69%

mp 102-104°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.65-2.91 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.97-4.17 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 4.92-5.04 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, br s), 7.03-7.55 (16H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3212, 3056, 1628, 1512, 1329, 1227, 1165, 1117, 10

69, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 69.26; H, 4.62; N, 2.38. Found: C, 69.45; H, 4.93; N, 2.22.

【0230】実施例98

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.172 g (0.549ミリモル)、1-メチルインドール-3-カルボン酸 0.10 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 84 mg (0.55ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.183 g 収率 71%

mp 129-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 13.9 Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 5.2$ Hz, 14.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.58-4.71 (1H, m), 4.73 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (4H, m), 7.36-7.51 (6H, m); IR (KBr) 3328, 1624, 1545, 1508, 1325, 1229, 1163, 1128, 1067, 747 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 66.38; H, 4.71; N, 5.95. Found: C, 66.27; H, 4.71; N, 5.82.

【0231】実施例99

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-5-フェニルペンタンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 5-フェニルペンタン酸 (257 mg, 1.44ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (471 mg, 69%) を得た。

mp 152-153°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1647, 1549, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

Found: C, 68.39; H, 5.52; N, 2.78.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.56 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.64-2.94 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.56 (13H, m).

【0232】実施例100

1, 1-ジメチルエチル (1S)-2-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン (382 mg, 1.44ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (315 mg, 39%) を得た。

mp 230-231°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1678, 1659, 1524.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.60-2.90 (4H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.50 (13H, m).

【0233】実施例101

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-メトキシナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555ミリモル)、4-メトキシ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.5

6ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物85mg(0.56ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g(0.56ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.209g 収率76%

mp 227-228°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.88-3.20 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.03-7.19 (3H, m), 7.29-7.71 (10H, m), 8.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3281, 1636, 1588, 1530, 1512, 1327, 1265, 1167, 1125, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82. Found: C, 67.58; H, 4.83; N, 2.73.

【0234】実施例102

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.174g(0.555ミリモル)、3-ニトロ-1-ナフトエ酸0.12g(0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物85mg(0.56ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g(0.56ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量0.239g 収率84%

mp 231-232°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.0 Hz), 4.65-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36-7.66 (9H, m), 7.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1327, 1123, 1169, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.23; H, 3.65; N, 5.73.

【0235】実施例103

4-[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

ル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.287g(0.916ミリモル)、4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸0.21g(0.92ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g(0.92ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.18g(0.92ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量0.449g 収率93%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.99 (3H, s), 4.72-4.85 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.35 (1H, br s), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.26-7.42 (4H, m), 7.52-7.60 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3283, 1721, 1640, 1512, 1327, 1254, 1163, 1123, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4$: C, 66.28; H, 4.41; N, 2.67. Found: C, 66.06; H, 4.49; N, 2.58.

【0236】実施例104

N1-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミド

1) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸
4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル0.499g(2.177ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液6.53ml(6.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量0.340g 収率73%

mp 294-295°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ 7.58-7.71 (3H, m), 7.76 (1H, br s), 8.10-8.13 (2H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.84-8.89 (1H, m); IR (KBr) 3191, 3300-2500, 1694, 1466, 1410, 1368, 1325, 1294, 1264, 770 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 66.85; H, 4.11; N, 6.68.

2) N1-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154 g (0.492ミリモル)、4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、生じた沈殿をろ過して集め、水とジエチルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.221 g 収率 88%

mp 255-256°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.86-2.97 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 4.89 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.29-7.58 (11H, m), 7.94 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1510, 1329, 1161, 1123, 1069, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.74; H, 4.46; N, 5.39. Found: C, 64.60; H, 4.72; N, 5.42.

【0237】実施例105

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (700 mg, 3.24ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.24 ml, 3.24ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (570 mg, 87%) を得た。

mp 183-184°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1694, 1593, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.02 (2H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.86-8.98 (1H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (194 mg,

0.96ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (365 mg, 77%) を得た。

mp 202-203°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1638, 1618, 1605, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.41; H, 4.64; N, 2.53.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88 (1H, br s), 2.87 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 4.72-4.90 (1H, m), 5.02-5.16 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04-7.66 (13H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0238】実施例106

4-[[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸

4-[[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル 0.216 g (0.411ミリモル) のメタノール 5 ml - テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.64 ml (1.64ミリモル) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.148 g 収率 70%

mp 209-212°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 4.71-4.86 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.31 (1H, br s), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.91 (1H, δ , $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3281, 1690, 1640, 1532, 1512, 1329, 1233, 1165, 1125, 1069, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 63.52; H, 4.38; N, 2.65. Found: C, 63.45; H, 4.53; N, 2.49.

【0239】実施例107

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェノキシベンズアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に3-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.28ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (196mg, 1.28ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (400mg, 61%) を得た。

mp 144-145°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1580, 1510, 1491, 1481.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₄NO₃ · 0.1H₂O: C, 68.13; H, 4.57; N, 2.74

Found: C, 67.85; H, 4.51; N, 2.53.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (1H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.52 (17H, m).

【0240】実施例108

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェノキシベンズアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.28ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (196mg, 1.28ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (451mg, 69%) を得た。

mp 186-187°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1622, 1609, 1590, 1532, 1510, 1501, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.02 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.60 (17H, m).

【0241】実施例109

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3,3,3-トリフルオロプロピオンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166g (0.530ミリモル)、3,3,3-トリフルオロプロピオン酸 68mg (0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 81mg (0.53ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.10g (0.53ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.185g 収率 83%

mp 179-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.79-2.83 (2H, m), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.35-4.49 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.93 (1H, t, J = 3.4 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.40-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3308, 1663, 1514, 1327, 1238, 1175, 1113, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₇NO₂: C, 53.91; H, 3.81; N, 3.31. Found: C, 53.84; H, 3.61; N, 3.13.

【0242】実施例110

2-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-フェニルアセトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156g (0.498ミリモル)、2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸 0.10g (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 76mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 95mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.208g 収率 84%

mp 201-202°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.73-1.08 (2H, m), 1.30-1.70 (6H, m), 2.38-2.93 (4H, m), 3.43 (0.5H, d, J = 3.6 Hz), 3.53 (0.5H, d, J = 3.6 Hz)

z), 4.34-4.48 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.23 (0.5H, br d, J = 8.4 Hz), 5.34 (0.5H, br d, J = 6.6 Hz), 6.88-7.31 (12H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3316, 2957, 1645, 1530, 1514, 1327, 1233, 1167, 1123, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.73; H, 5.85; N, 2.80. Found: C, 69.71; H, 5.95; N, 2.63.

【0243】実施例111

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.150 g (0.479 ミリモル)、3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull. 1, 32, 3968-80 (1984) 参照) 0.11 g (0.48 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 73 mg (0.48 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 92 mg (0.48 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.180 g 収率 73%

mp 216-217°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.49-1.78 (4H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.5 Hz), 4.58-4.73 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3260, 1642, 1534, 1514, 1346, 1327, 1231, 1165, 1123, 1067, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.68; H, 4.45; N, 5.33.

【0244】実施例112

2-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 3-ジメチルブタンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.264 g (0.843 ミリモル)、2-ベンジル-3, 3-ジメチルブタン酸 0.17 g (0.84 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.10 g (0.84 ミリモル)、1-ヒドロキ

シベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.84 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.84 ミリモル) を加え、60°C で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.206 g 収率 49% mp 175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.76 (3.5 H, s), 0.90 (5.5 H, s), 1.80-1.93 (1H, m), 2.15-3.02 (5H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 6.76-7.45 (13H, m); IR (KBr) 3551, 2967, 1651, 1507, 1333, 1154, 1127, 1123, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.45; H, 6.23; N, 2.79. Found: C, 69.09; H, 6.28; N, 2.80.

【0245】実施例113

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

1) 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル

2, 3-ジヒドロキシ安息香酸 5.029 g (32.63 ミリモル) を 10% 塩化水素のメタノール溶液 80 ml 中で 3 日間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。褐色結晶 収量 4.439 g 収率 81% mp 77-78°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.96 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 8.1 Hz), 10.89 (1H, s); IR (KBr) 3465, 3100 2850, 1674, 1468, 1437, 1321, 1269, 1194, 1152, 1076, 1009, 837, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.93; H, 4.94.

2) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル 1.870 g (11.12 ミリモル)、1, 3-ジブromoプロパン 2.25 g (11.1 ミリモル)、炭酸カリウム 6.15 g (44.5 ミリモル) を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 中で 60°C にて一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 1.711 g 収

率74%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.18-2.29 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 7.8 Hz); IR (neat) 2953, 1732, 1478, 1454, 1296, 1262, 1225, 1138, 1080, 1044 cm^{-1}

3) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸

3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 1.615 g (7.757ミリモル) のメタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液15.5ml (15.5ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.376 g 収率91%

mp 68-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.29-2.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.52 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.2 Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3171, 1725, 1478, 1348, 1264, 1022, 752 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4$: C, 61.85; H, 5.19. Found: C, 61.77; H, 5.49.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.262 g (0.836ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.16 g (0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.13 g (0.84ミリモル) をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.84ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶

収量0.361 g 収率88%

mp 155-156°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-2.97 (2H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.09-4.20 (3H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38-7.52 (4H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz,

7.8 Hz), 7.92 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3279, 1636, 1541, 1512, 1325, 1264, 1231, 1169, 1121, 1069, 1044, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63.80; H, 4.74; N, 2.86. Found: C, 63.63; H, 4.72; N, 2.80.

【0246】実施例114

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.159 g (0.508ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 85 mg (1.02ミリモル) をテトラヒドロフラン10ml中で撹拌しながらクロロ炭酸ベンジル 0.09 ml (0.61ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.190 g 収率84%

mp 151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.68-2.91 (3H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.81 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 4.94 (1H, br s), 5.00 (2H, s), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.17-7.40 (9H, m), 7.48 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3337, 1694, 1539, 1327, 1163, 1121, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.46; H, 4.77; N, 2.94.

【0247】実施例115

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.401 g (1.280ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0.22 g (2.56ミリモル) をテトラヒドロフラン10ml-水2ml中で撹拌しながらクロロ炭酸エチル 0.15 ml (1.54ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.413 g 収率84%

mp 143-144°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.67-2.95 (3H, m), 3.93-4.20 (3H, m), 4.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.95 (1H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$

Hz); IR (KBr) 3318, 1690, 1547, 1329, 1163, 1117, 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 59.22; H, 4.97; N, 3.63. Found: C, 59.28; H, 5.10; N, 3.63.

【0248】実施例116

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ネオペンチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.171 g (0.546ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 92 mg (1.09ミリモル)をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸ネオペンチル 0.10 ml (0.65ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.168 g 収率 72% mp 112-113°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.82 (9H, s), 2.66-2.92 (3H, m), 3.67 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.72 (1H, br d, $J = 8.2$ Hz), 4.95 (1H, br s), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3326, 2967, 1690, 1545, 1327, 1127, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 61.82; H, 5.90; N, 3.28. Found: C, 61.47; H, 5.85; N, 3.04.

【0249】実施例117

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンスルホンアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル (5 ml) 溶液に1-ナフタレンスルホンクロリド (107 mg, 0.47ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (109 mg, 50%) を得た。

mp 176-177°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1508, 1325, 1223, 1161, 1129.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.02; H, 4.20; N, 2.78

Found: C, 61.73; H, 4.20; N, 2.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40-2.62 (2H, m), 2.95 (1H, br s), 3.56-3.70 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.70-7.84 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.20-8.30 (1H, m).

【0250】実施例118

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-N'-(1-ナフタレン)ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.089 ml, 0.64ミリモル) および1-ナフチルイソシアネート (0.062 ml, 0.43ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1 N塩酸、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (135 mg, 65%) を得た。

mp 222-223°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1661, 1638, 1557, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.21; H, 4.60; N, 5.81

Found: C, 67.02; H, 4.47; N, 5.78.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 14.4, 10.0$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz), 4.20-4.40 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.10 (5H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.40-7.58 (2H, m), 7.74-7.94 (3H, m).

【0251】実施例119

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-N'-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.089 ml, 0.64ミリモル) および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.061 ml, 0.43ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1 N塩酸、1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (139 mg, 65%) を得た。

mp 160-161°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1659, 1605, 1557, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$: C, 57.60; H, 3.83; N, 5.60

Found: C, 57.61; H, 3.59; N, 5.65.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.92 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 4.22-4.50 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.00-7.18 (2H, m), 7.18-7.60 (10H, m).

【0252】実施例 120

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-(1-ナフタレニルメチル)アセトアミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1 g, 2.95 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (142 mg, 3.54 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に 1-ナフチルメチルクロリド (480 ml, 3.25 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ナフタレニルメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.23 g, 87%) を得た。

mp 136-137°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1748, 1609.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.15; H, 4.23; N, 2.78.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (1H, dd, $J = 14.4, 8.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz), 3.70-3.84 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76-7.10 (5H, m), 7.14-7.56 (5H, m), 7.70-8.00 (3H, m).

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ナフタレニルメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (100 mg, 0.21 ミリモル) のエ

タノール (2 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (130 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-((1-ナフタレニルメチル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (29.6 mg, 31%) を得た。

mp 94-95°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}$: C, 71.51; H, 5.11; N, 3.09

Found: C, 71.40; H, 5.07; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.02-3.14 (1H, m), 3.71 (1H, br s), 4.03 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.58 (9H, m), 7.70-7.88 (2H, m).

3) (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-((1-ナフタレニルメチル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (100 mg, 0.22 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に アセチルクロリド (225 ml, 3.3 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し表題化合物 (45 mg, 41%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1622, 1508, 1456.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.32-3.76 (3H, m), 4.76 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.50-6.64 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.82-8.00 (2H, m).

【0253】実施例 121

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5 g, 14.7 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (710 mg, 17.7 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反

応液にヨウ化メチル (5 ml, 80 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.76 g, 91%) を得た。

mp 77-78°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1609, 1514.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₄NO₂: C, 61.19; H, 4.28; N, 3.96

Found: C, 61.25; H, 4.21; N, 3.96.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (1H, dd, J = 14.2, 7.2 Hz), 2.77 (1H, dd, 14.2, 7.2 Hz), 4.30 (1H, q, J = 6.6 Hz), 5.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.08 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.56 g, 12.9 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.07 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3.34 mg, 79%) を得た。

mp 79-80°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1618, 1605, 1510.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇F₄NO: C, 62.38; H, 5.23; N, 4.28

Found: C, 62.38; H, 5.11; N, 4.27.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 4.94 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.00-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.46 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (76 ml, 0.50 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 75%) を得た。

mp 196-197°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.76; H, 4.89; N, 2.80.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.02-3.30 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.24-6.36 (1H, m), 7.00-7.50 (6H, m), 7.58-7.80 (9H, m).

【0254】実施例 122

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.70 g (32.2 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 5.73 g (32.2 ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 10 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.153 g (29.27 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1.17 g (29.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 7.539 g 収率 62%

mp 53-54°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 1728, 1682, 1597, 1325, 1275, 12

36, 1205, 1157, 1134, 1100, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 57.70; H, 4.12. Found: C, 57.71; H, 4.15.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛 4.70 g (34.5ミリモル)をジエチルエーテル 80 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.61 g (68.9ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 7.176 g (17.24ミリモル)のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 7.295 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.90-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.2 Hz), 6.95-7.10 (5H, m), 7.24 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1510, 1302, 1279, 1227, 1198, 1159, 1123, 839 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 7.252 g (17.33ミリモル)のメタノール 30 ml -テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 34.7 ml (34.7ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.795 g 収率 86%

mp 116-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.92-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.2 Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3370-2850, 1713, 1229, 1206, 1186, 1115, 841 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 55.39; H, 3.87. Found:

C, 55.51; H, 3.68.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 4.544 g (11.64ミリモル)のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 2.43 ml (17.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.52 g (12.8ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.241 g 収率 94%

mp 135-136°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.20-2.36 (2H, m), 4.26 (1H, dt, $J = 5.5$ Hz, 8.6 Hz), 4.97 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3241, 1740, 1514, 1236, 1223, 1196, 1144, 1127, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.96; H, 3.77; N, 3.38.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4.069 g (10.51ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.68 g (42.0ミリモル)をエタノール 30 ml -水 2 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.961 g 収率 78%

mp 87-88°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.38 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 13.8 Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.27 (1H, ddd, $J = 3.4$ Hz, 4.9 Hz, 10.4 Hz), 4.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.30-7.40 (3H, m); IR (KBr) 3368, 3250-2720, 1508, 1211, 1199, 1127, 1101, 1044 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.43; H, 4.50; N, 3.58.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒ

ドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.173g (0.479ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸90mg (0.48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物73mg (0.48ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩92mg (0.48ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.216g 収率85%

mp 176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.93-2.05 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.61 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.5$ Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 12.2 Hz), 6.20 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.94-7.17 (8H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3270, 1640, 1510, 1227, 1198, 1127 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.39; H, 4.84; N, 2.63.

【0255】実施例123

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 5.029g (32.63ミリモル)を10%塩化水素のメタノール溶液80ml中で一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。無色液体 収量0.239g 収率17%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.23-2.34 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 6.22 (1H, td, $J = 4.8$ Hz, 9.7 Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.33 (1H, td, $J = 1.6$ Hz, 10.2 Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (ne-

at) 1721, 1264, 1142, 781 cm^{-1}

2) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸

5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.276g (1.466ミリモル)のメタノール30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8.80ml (8.80ミリモル)を加え、70°Cで8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.158g 収率62%

mp 119-120°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.25-2.36 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 6.27 (1H, td, $J = 4.8$ Hz, 9.7 Hz), 7.19 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.49 (1H, td, $J = 1.6$ Hz, 10.0 Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz, 7.9 Hz), 11.60 (1H, br s);

3) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.203g (0.562ミリモル)、5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸98mg (0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物86mg (0.56ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g (0.56ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.242g 収率83%

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.18-2.28 (2H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 14.3 Hz), 3.57 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.59-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.67 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, td, $J = 9.3$ Hz, 9.4 Hz), 6.34 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.99-7.14 (7H, m), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3266, 1640, 1514, 1209, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 64.99; H, 4.67; N, 2.71. Found: C, 65.05; H, 4.66; N, 2.75.

【0256】実施例124

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル

オロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.259 g (0.717ミリモル)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.72ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.72ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.339 g 収率 89%

mp 194-195°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.41-1.63 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 10.9$ Hz, 14.5 Hz), 2.73-2.79 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, 14.4 Hz), 3.52 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.4 Hz), 6.93-7.14 (6H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.43 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3270, 2926, 1638, 1530, 1514, 1227, 1211, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3$: C, 65.28; H, 5.29; N, 2.63. Found: C, 65.23; H, 5.58; N, 2.64.

【0257】実施例 125

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.165 g (0.457ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 87 mg (0.46ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 70 mg (0.46ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 87 mg (0.46ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.198 g 収率

81%

mp 186-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 14.1 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 14.4 Hz), 4.69-4.84 (1H, m), 5.00-5.06 (2H, m), 5.93 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.98-7.57 (13H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1624, 1601, 1535, 1512, 1229, 1198, 1127, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.05; H, 4.17; N, 2.49.

【0258】実施例 126

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド

1) 7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5(6H)-オン 6-フェニルヘキサン酸 26.16 g (136.1ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml のテトラヒドロフラン 130 ml 溶液に室温で塩化オキサリル 17.8 ml (204ミリモル)を滴下した後、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム 36.3 g (272ミリモル)の塩化メチレン 250 ml 懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 1.2 l 溶液を3日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応をクエンチした。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 16.91 g 収率 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.16-7.44 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 2930, 1667, 1445, 1260, 752 cm^{-1}

2) 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール

7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5(6H)-オン 16.91 g (97.05ミリモル)のメタノール 100 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 3.67 g (97.1ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を氷で希釈し、室温で0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集めて洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 16.57 g 収率 97%

mp 79-80°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.87-1.06 (1

H, m), 1.30-1.66 (5H, m), 1.85 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.4 Hz); IR (KBr) 3293, 2917, 1451, 1028, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 80.95; H, 9.17. Found: C, 80.93; H, 9.14.

3) 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール
5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール 16.34 g (92.70 ミリモル) と N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 30.8 g (204 ミリモル) のヘキサン 200 ml 溶液に、氷冷下で 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 127 ml (204 ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩撹拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス 40 g を加え、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) に通し、6, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-シクロオクタ [cd] [2] ベンゾフラン-2-オンの粗生成物 (15.85 g) を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム 2.97 g (78.4 ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷した後、水 3 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、水 8 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=6/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテルより結晶化して目的物を得た。白色結晶 収量 11.74 g 収率 61%

mp 137-138℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.66-0.85 (1H, m), 1.24-1.44 (2H, m), 1.55-1.79 (2H, m), 1.93-2.11 (3H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.94 (1H, s), 3.46 (1H, br s), 4.46 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 11.2 Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 2.9$ Hz, 11.7 Hz), 5.44 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.06-7.23 (3H, m); IR (KBr) 3220, 2922, 1449, 1053, 1009, 754 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 75.69; H, 8.80. Found: C, 75.72; H, 8.99.

4) 4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール

4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール 11.51 g (55.80 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.5 g、トリエチルアミン 9.33 ml (67.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロロシラン 9.25 g (61.4 ミリモル) を加え、そのまま一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量 17.90 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.23-1.57 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.93 (1H, br d, $J = 4.8$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 3412, 2928, 2855, 1472, 1462, 1254, 1073, 835, 779 cm^{-1}

5) tert-ブチル (5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール 17.90 g (55.84 ミリモル)、トリエチルアミン 15.6 ml (112 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.68 g (5.58 ミリモル) のアセトニトリル 100 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド 9.59 g (83.8 ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 3.55 g (83.8 ミリモル) を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml にとかし、8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 16.7 ml (112 ミリモル) を加え、80℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。無色液体 収量 10.94 g 収率 65%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.37-1.49 (2H, m), 1.67 (2H, br s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.67 (2H, s), 5.95 (1H, td, $J = 6.7$ Hz, 11.5 Hz), 6.32 (1H, d, $J =$

11.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 2928, 2855, 1472, 1464, 1254, 1111, 1078, 837, 777 cm⁻¹

6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 10.94 g (36.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 43.4 ml (43.4 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 5.499 g 収率 81%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.74 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.03 (1H, td, J = 6.7 Hz, 11.7 Hz), 6.50 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14-7.28 (3H, m); IR (neat) 3324, 2926, 2853, 1449, 1065, 1007, 766 cm⁻¹

7) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボン酸

5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメタノール 5.419 g (28.78 ミリモル) のアセトン 100 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 7.20 g (72.0 ミリモル) と濃硫酸 6 ml を水 20 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.413 g 収率 42%

mp 164-165°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.46 (2H, br s), 1.72 (2H, br s), 2.03 (2H, br s), 2.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.98 (1H, td, J = 7.2 Hz, 11.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz); IR (KBr) 3080-2520, 1690, 1451, 1408, 1275, 924, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₄O₂: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.38; H, 7.06.

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6,

7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.274 g (0.758 ミリモル)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボン酸 0.15 g (0.76 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.76 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.76 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.365 g 収率 86% mp 189-190°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.34-1.49 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.91 (1H, br s), 4.58-4.71 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, td, J = 6.8 Hz, 11.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.17-7.32 (4H, m), 7.41 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3272, 2928, 1640, 1535, 1514, 1225, 1198, 1128, 777 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₅NO₃: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 65.96; H, 5.13; N, 2.55.

【0259】実施例 127

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン 24.99 g (156.0 ミリモル) と炭酸ジメチル 42.2 g (468 ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に室温で 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 12.5 g (312 ミリモル) を加えた後、1 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、5-オキソ-6, 7, 8, 9-テ

トラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-カルボン酸メチルを黄色液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン250ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物6.86g(172ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。混合物にヨウ化メチル33.2g(234ミリモル)を0℃で加え、室温で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量35.13g 収率97%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.49 (3H, s), 1.69-2.08 (3H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23-7.46 (3H, m); IR (neat) 2949, 1740, 1686, 1451, 1262, 1236, 1215, 963 cm⁻¹

2) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン
 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル35.13g(151.2ミリモル)と濃塩酸50mlの酢酸100ml溶液を110℃で一晩撹拌した。反応液を濃縮した後水に希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量25.36g 収率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.51-2.15 (4H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 7.19-7.42 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.5 Hz); IR (neat) 2932, 1686, 1597, 1448, 1223, 737 cm⁻¹

3) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール
 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン24.93g(143.1ミリモル)のメタノール150ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム5.41g(143ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)、目的物を得た。無色液体 収量25.60g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.85 (1.5H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.52-2.18 (6H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 4.61 (0.5H, d, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz), 4.89 (0.5H, s), 7.05-7.23

(3H, m), 7.28-7.35 (1H, m); IR (neat) 3382, 2924, 1454, 1034, 747 cm⁻¹

4) 4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール
 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール25.17g(142.8ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン47.4g(314ミリモル)のヘキサン250ml溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液196ml(314ミリモル)を滴下した後、35℃で一晩撹拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス30gを加え、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)に通し、9-メチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロペンタ[c,d][2]ベンゾフラン-2(6H)-オンの粗生成物(9.06g)を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム1.70g(44.8ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン80ml溶液を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷した後、水1.5ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1.5ml、水4mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/2)に通し、4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オールの粗生成物(8.762g)を無色液体として得た。上で得た液体、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.2g、トリエチルアミン7.49ml(53.7ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシラン7.42g(49.2ミリモル)を加え、そのまま一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量14.43g 収率32%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.08-0.13 (6H, m), 0.91-1.16 (12H, m), 1.39-2.11 (5H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 3.18-3.33 (1H, m), 4.57-5.11 (3H, m), 7.04-7.14 (3H, m); IR (neat) 3416, 2955, 2928, 2857, 1472, 1462, 1256, 1070, 837, 775 cm⁻¹

5) tert-ブチル(8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン

4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール14.43g(45.02ミリモル)、トリエチルアミン7.53ml(54.0ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.55g(4.50ミリモル)のアセトニトリル50ml溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド5.67g(49.5ミリモル)のアセトニトリル10ml溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム2.86g(67.5ミリモル)を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン13.5ml(90.0ミリモル)を加え、80℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=50/1)、目的物を得た。無色液体 収量5.608g 収率41%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.92-2.17 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.70 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.04-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2928, 2857, 1254, 1109, 1078, 835, 775 cm⁻¹

6) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール
 tert-ブチル(8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン5.594g(18.49ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液に室温で1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液22.2ml(22.2ミリモル)を加え、室温で15分間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。無色液体 収量3.000g 収率86%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.59 (1H, t, J = 6.0 Hz), 1.99-2.19 (4H, m), 2.01 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11-7.24 (3H, m); IR (neat) 3333, 2928, 1454, 1019, 791 cm⁻¹

7) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸

8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール2.939g(15.61ミリモル)のアセトン50ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸3.90g(39.0ミリモル)と濃硫酸3mlを水10mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で0.5時間撹拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール10mlを加え、そのまま0.5時間撹拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.086g 収率34%
 mp 139-140°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.96-2.21 (4H, m), 2.05 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.191 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (KBr) 3055-2530, 1682, 1449, 1310, 1298, 1277, 1262 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₄O₂: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.25; H, 7.00.

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.272g(0.753ミリモル)、8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.15g(0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.12g(0.75ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g(0.75ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.365g 収率89%

mp 149-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.86 (3H, s), 1.96-2.14 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.5 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.57-4.70 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.87 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 52.9 Hz), 5.89 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.99-7.33 (9H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3266, 2938, 1638, 1512, 1198, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₅N₂O₂: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found:

C, 66.02; H, 5.28; N, 2.57.

【0260】実施例128

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.221 g (0.612ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.12 g (0.61ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 94 mg (0.61ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.61ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.261 g 収率 79% mp 147-148°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.04-2.17 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 14.7 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 15.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.05-4.22 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.58-4.70 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.86 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.97-7.13 (7H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 7.5 Hz), 7.94 (1H, br d, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 3283, 1636, 1547, 1512, 1304, 1264, 1229, 1204, 1125, 1044 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄F₅N₃O₅: C, 60.34; H, 4.50; N, 2.61. Found: C, 60.43; H, 4.46; N, 2.82.

【0261】実施例129

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1.604 g (4.439ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0.75 g (8.88ミリモル) をテトラヒドロフラン 30 ml 中で撹拌しながらクロロ炭酸エチル 0.47 ml (4.88ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.696 g 収率 88% mp 113-114°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.16 (3H,

t, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.6 Hz), 3.01 (1H, br s), 3.95-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.95-7.14 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3333, 1686, 1541, 1231, 1206, 1132 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₅N₃O₄: C, 55.43; H, 4.65; N, 3.23. Found: C, 55.65; H, 4.41; N, 3.15.

【0262】実施例130

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 2.085 g (5.771ミリモル) と二炭酸ジ tert-ブチル 1.51 g (6.92ミリモル) をテトラヒドロフラン 50 ml 中で、室温にて 1 時間撹拌した。反応液溶媒を減圧留去し、得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.555 g 収率 96% mp 145-146°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.35 (9H, s), 2.63-2.85 (2H, m), 3.25 (1H, br s), 4.00-4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3357, 1682, 1532, 1211, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄F₅N₃O₄: C, 57.27; H, 5.24; N, 3.04. Found: C, 57.29; H, 5.20; N, 2.96.

【0263】実施例131

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.73 g (32.3ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 5.75 g (32.3ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.2 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロピオンの粗生成物を淡黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.177 g

(29.39ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50 ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物1.18 g (29.4ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得た4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの1, 2-ジメトキシエタン10 ml 溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量8.228 g 収率67%

mp 67-68°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 7.08-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1725, 1676, 1599, 1512, 1304, 1281, 1242, 1215, 1202, 1186, 1155, 1115, 1098, 843 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 57.70; H, 4.12. Found: C, 57.70; H, 4.22.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛5.15 g (37.8ミリモル)をジエチルエーテル80 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.86 g (75.6ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.865 g (18.89ミリモル)のジエチルエーテル30 ml 溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量7.687 g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88-3.03 (4H, m), 3.88 (2H, dq, $J = 1.7$ Hz, 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1508, 1306, 1277, 1190, 1159, 1123, 837 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

エチル (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.556 g (18.06ミリモル)のメタノール30 ml-テトラヒドロフラン30 ml 溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液36.1 ml (36.1ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量6.260 g 収率89%

mp 128-129°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.91-3.07 (3H, m), 5.05 (1H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 7.04 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (4H, s), 7.35 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3630, 3200-2480, 1698, 1512, 1283, 1233, 1190, 1128, 1100, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 55.39; H, 3.87. Found: C, 55.42; H, 3.71.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸5.072 g (12.99ミリモル)のテトラヒドロフラン40 ml 溶液にトリエチルアミン2.72 ml (19.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3.93 g (14.3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量4.673 g 収率93%

mp 154-155°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.18-2.35 (2H, m), 4.24 (1H, dt, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz), 5.05 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3258, 1736, 1510, 1231, 1213, 1192, 1128, 1105 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.89; H, 3.63; N, 3.44.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン4.485 g

(11.58ミリモル)と水酸化ナトリウム1.85g (46.3ミリモル)をエタノール30ml-水2ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.447g 収率82% mp 78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.36 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.26 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.9 Hz, 10.2 Hz), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4Hz); IR (KBr) 3360, 2740, 1508, 1275, 1231, 1215, 1192, 1119, 1096, 1040, 856 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}\text{O}_2$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.52; H, 4.41; N, 3.66.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.163g (0.451ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸86mg (0.45ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物69mg (0.45ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩86mg (0.45ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.212g 収率88%

mp 192-193°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.8 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.01-5.08 (2H, m), 5.94 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3285, 1644, 1628, 1601, 1535, 1508, 1314, 1264, 1233, 1200, 1127, 1113, 1094, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_8\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.98; H, 3.86; N, 2.60.

【0264】実施例132

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオ

ロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル4.530g (21.55ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動バフィン懸濁物0.86g (21.6ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド5.50g (21.6ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量6.824g 収率82%

mp 56-57°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.34 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.03-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, dt, $J = 0.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.98 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1717, 1686, 1599, 1271, 1258, 1236, 1217, 1177, 1152 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_5$: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.33; H, 4.38.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛4.65g (34.1ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.58g (68.3ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル6.559g (17.07ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量6.574g 収率100% $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 2.91-3.07 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz),

6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1512, 1260, 1219, 1161, 839 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.391 g (16.54 ミリモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 33.1 ml (33.1 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.055 g 収率 85%

mp 108-110°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3020-2550, 1694, 1516, 1283, 1258, 1238, 1225, 1165, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.98; H, 3.85.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸 4.649 g (12.98 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に トリエチルアミン 2.71 ml (19.5 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.93 g (14.3 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.330 g 収率 94%

mp 145-146°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.21-2.37 (2H, m), 4.26 (1H, dt, $J = 6.1$ Hz, 8.3 Hz), 5.11 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.28-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3248, 1736, 1516, 1256, 1227, 1163 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.54; H, 3.73; N, 4.01

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 4.071 g (11.46 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.83 g (45.8 ミリモル) をエタノール 30 ml - 水 2 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 3.722 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.38 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 13.9 Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.9 Hz), 3.27 (1H, ddd, 3.4 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.27-7.42 (3H, m); IR (neat) 2260-2860, 1508, 1260, 1217, 1159 cm^{-1}

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.247 g (0.750 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.14 g (0.75 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.262 g 収率 70%

mp 189-190°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.90 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.99-7.34 (8H, m), 7.39-7.57 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); IR (KBr) 3268, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1269, 1227, 1173, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.58; H, 4.05; N, 2.59.

【0265】実施例 133

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

プロパン-1-オール 0.239 g (0.726 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.73 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.73 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.73 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.274 g 収率 76%

mp 177-178°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.78-2.96 (2H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.98 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.88 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 11.9 Hz), 6.18 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.16 (7H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (2H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3268, 1640, 1539, 1512, 1269, 1221, 1153 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.22; H, 4.98; N, 2.78.

【0266】実施例 134

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 4.140 g (19.70 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.79 g (19.7 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド 5.02 g (19.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.869 g 収率 78%

mp 53.5-54.5°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.1

0 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1732, 1682, 1597, 1507, 1325, 1273, 1236, 1152, 1101, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.38; H, 4.27.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.98 g (29.2 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.21 g (58.4 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 5.610 g (14.60 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 5.601 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.93-3.03 (3H, m), 3.88 (2H, dq, $J = 1.5$ Hz, 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1510, 1264, 1225, 1161, 839 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 5.440 g (14.08 ミリモル) のメタノール 30 ml-テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 28.2 ml (28.2 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.071 g 収率 80%

mp 111-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 7.05 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (4H, s), 7.36 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3100-2550, 1692, 1514, 1285, 1208, 1163, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_4$: C,

56.99; H, 3.94. Found: C, 56.97; H, 4.05.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸 3.637 g (10.15ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液にトリエチルアミン2.12ml (15.2ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3.07 g (11.2ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.340 g 収率93% mp 163-164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.19-2.35 (2H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-7.17 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 5.2 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3243, 1736, 1510, 1275, 1236, 1150 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄N₃O₃: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.48; H, 3.58; N, 4.04.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 3.057 g (8.604ミリモル)と水酸化ナトリウム1.38 g (34.4ミリモル)をエタノール30ml-水1.5ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.406 g 収率85%

mp 84-85°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (1H, d, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 1508, 1277, 1217, 1194, 1165, 1047 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₄N₂O₂: C, 58.36; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.43; H, 4.54; N, 4.31.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.212 g (0.644ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.64ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g

(0.64ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.276 g 収率86%

mp 230-231°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.99-7.57 (13H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3281, 1644, 1537, 1512, 1269, 1227, 1217, 1175, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅N₃O₃: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.57; H, 4.02; N, 2.61.

【0267】実施例135

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.238 g (0.723ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.72ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.72ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.279 g 収率77%

mp 202-203°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.92 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 4.96-5.02 (2H, m), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz), 7.01-7.

15 (6H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1539, 1512, 1269, 1229, 1202, 1159 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.16; H, 4.94; N, 2.75.

【0268】実施例136

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 47.6 ミリモル) と 3-トリフルオロメチルベンジルクロリド (8.33 g, 42.8 ミリモル)、炭酸カリウム (13.2 g, 95.1 ミリモル)、アセトニトリル (200 ml) の混合液を 60 °C で 24 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:トルエン=1:1-1:2-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (10.2 g, 65%) を油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1736, 1690, 1599, 1331, 1161, 1127, 1074.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.38 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.95-8.10 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (7.4 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (4.11 g, 0.11 モル) を加えて室温で 2 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (10 g, 27.1 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチル (100 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1-5:1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (7.9 g, 79%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1717, 1510, 1329, 1161, 1127, 1074, 839.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.88 (2H,

q, $J = 7.2$ Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.20-7.55 (6H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (7.9 g, 21.3 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (42.7 ml, 42.7 ミリモル) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸 (100 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸 (6.20 g, 85%) を得た。

mp 116-118 °C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3424, 1717, 1678, 1514, 1325, 1238, 1128, 1074, 839.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.55; H, 4.10.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80-2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.65-5.90 (1H, br), 7.12 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.60 (6H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸 (5.85 g, 17.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.78 ml, 22.2 ミリモル) とトリエチルアミン (3.33 ml, 23.9 ミリモル) を加えた。反応液を 4 時間加熱還流し、冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.30 g, 91%) を結晶として得た。

mp 177-178 °C

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$ として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.20; H, 3.83; N, 4.09.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.45 (2H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.60 (6H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メ

チル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 11.8 ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.4 ml, 59 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (2.97 g, 80%) を得た。

mp 76-77°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1605.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₄NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.19; H, 4.82; N, 4.36.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.20-3.38 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.22-7.52 (6H, m).

6) (1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (582 mg, 87%) を得た。

mp 158-159°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1622, 1534.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.47; H, 4.23; N, 2.97.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.93 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.32-7.80 (8H, m), 7.80-7.96 (2H, m).

【0269】実施例137

4-フルオロ-N-((1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレ

ンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (490 mg, 70%) を得た。

mp 193-194°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1514, 1329.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.70; H, 4.11; N, 2.75.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.34 (1H, s), 4.70-4.84 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0270】実施例138

N-((1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (532 mg, 87%) を得た。

mp 190-191°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1541, 1516, 1331.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₅F₄NO₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.27; H, 5.92; N, 3.21.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.84-2.06 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.30-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, br s), 5.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.54 (6H, m).

【0271】実施例139

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (236mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (358mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (432mg, 65%) を得た。

mp 110-111°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1605, 1510.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₅F₄N₂O₂: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.99; H, 5.63; N, 2.96.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-1.90 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.40-2.56 (2H, m), 2.68-2.96 (2H, m), 3.56 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.50 (13H, m).

【0272】実施例140

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (18g, 85.7ミリモル) と2-トリフルオロメチルベンジルクロリド (15.0g, 77.1ミリモル)、炭酸カリウム (23.7g, 0.17モル)、アセトニトリル (200ml) の混合液を60°Cで10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1: 1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸エチル (22.3g, 71%) を油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1690, 1599, 1316, 1159, 1121, 1040, 851.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.53 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.6

3 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.90-8.03 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (15.4g, 0.113モル) のジエチルエーテル (200ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (9.5g, 0.226モル) を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸エチル (20.8g, 56.5ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (200ml) と酢酸エチル (300ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1-10: 1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸エチル (16.9g, 82%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{NaCl} cm⁻¹: 1715, 1607, 1510, 1316, 1225, 1159, 1121, 1040, 839.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.98-3.30 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.4 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸エチル (16.7g, 45ミリモル) のメタノール (100ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (45ml, 90.2ミリモル) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (150ml) で酸性とした後、酢酸エチル (150ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸 (12.6g, 82%) を得た。

mp 158-159°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1694, 1514, 1319, 1227, 1115, 1042, 839.

元素分析値 C₂₇H₂₄F₄O₃ として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.56; H, 4.07.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.70-2.95 (1H, m), 2.98-3.17 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 7.13 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.50-7.70 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル) ベンジルプロピオン酸 (12.3g, 35.9ミリモル)

のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (10.0 ml, 46.7 ミリモル) とトリエチルアミン (7.0 ml, 50.3 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (11.8 g, 97%) を結晶として得た。

mp 138-140°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1761, 1609, 1514, 1316, 1235, 1154, 1115, 1063, 964, 833.

元素分析値 C₁₇H₁₃F₄NO₂ として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.18; H, 4.05; N, 4.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.40 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 4.18-4.35 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (10.95 g, 32.3 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml, 160 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (7.56 g, 75%) を得た。

mp 57-58°C

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₄NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.52; H, 4.78; N, 4.39.

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1607, 1508, 1316.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34-2.52 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87 ミリモル) および飽和重

曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (536 mg, 80%) を得た。

mp 193-194°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1622, 1607, 1539.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.13; H, 4.37; N, 3.09.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.20 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.24-7.58 (8H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

【0273】実施例141

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (548 mg, 79%) を得た。

mp 200-201°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.67; H, 4.12; N, 2.80.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98-3.22 (3H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.20 (4H, m), 7.26-7.60 (7H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0274】実施例142

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フ

フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド(288ml, 2.15ミリモル)および飽和重曹水(15ml)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(434mg, 87%)を得た。

mp 216-217°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1607, 1539.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄N₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 64.96; H, 5.92; N, 3.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.30 (5H, m), 1.40-1.80 (5H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.80-3.02 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0275】実施例143

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フェニル-n-酪酸(236mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(358mg, 1.87ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(501mg, 76%)を得た。

mp 161-162°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1537, 1514.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₅F₄N₂: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.96; H, 5.41; N, 2.94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64-1.84 (2H, m), 1.86-2.12 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 2.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m),

4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.34 (9H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0276】実施例144

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(20g, 95.1ミリモル)と4-フルオロベンジルブロミド(18.0g, 85.6ミリモル)、炭酸カリウム(26.3g, 0.19モル)、アセトニトリル(300ml)の混合液を60°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200, 100ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン=1:1-1:5)で精製し、2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(19.0g, 63%)を油状物として得た。

IR_{max}^{Neat}cm⁻¹: 1732, 1688, 1599, 1510, 1159, 851.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.88-7.30 (6H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛(15.4g, 0.113モル)のジエチルエーテル(200ml)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(9.5g, 0.226モル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(18g, 56.5ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシアロピオン酸エチル(16.8g, 93%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{Neat}cm⁻¹: 1726, 1713, 1605, 1510, 1225, 1159, 1030, 835.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.02 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.85-7.15 (6H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシアロピオン酸エチル

ピオン酸エチル (16.5 g, 51.5 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (51.5 ml, 0.103 モル) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸 (130 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (14.2 g, 94%) を得た。

mp 169-170°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1692, 1607, 1510, 1231, 1015, 839, 826.

元素分析値 C₁₈H₁₄F₂O₃ として、

計算値: C, 66.75; H, 4.83

実測値: C, 66.76; H, 4.64.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70-2.95 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.97-7.22 (6H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-12.00 (1H, br, OH).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (13.8 g, 47.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (13.2 ml, 61.4 ミリモル) とトリエチルアミン (9.2 ml, 66.1 ミリモル) を加え、30 分間撹拌した。さらに 4 時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通した後、減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8 g, 94%) を結晶として得た。

mp 197-198°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1611, 1510, 1231, 1069, 1013, 980, 853.

元素分析値 C₁₆H₁₃F₂NO₂ として、

計算値: C, 66.43; H, 4.53; N, 4.84

実測値: C, 66.39; H, 4.40; N, 4.79.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.35 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.30-7.43 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (11.87 g, 41.0 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.6 ml, 205 ミリモル) を

加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (9.33 g, 86%) を得た。

mp 66-67°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1603, 1510, 1225.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅F₂NO: C, 68.43; H, 5.74; N, 5.32

Found: C, 68.30; H, 5.68; N, 5.17.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (1H, dd, J = 13.4, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.4, 3.0 Hz), 3.16-3.30 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (386 ml, 2.56 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン = 1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (515 mg, 72%) を得た。

mp 199-200°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1605, 1539, 1510.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₂NO₂: C, 74.81; H, 5.07; N, 3.36

Found: C, 74.56; H, 5.04; N, 3.27.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.75 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.30 (7H, m), 7.32-7.52 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78-7.92 (2H, m).

【0277】実施例 145

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシアセチル)-1-ナフタレンカルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (325 mg, 1.71 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア

ゾール (261 mg, 1.71 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (571 mg, 77%) を得た。

mp 233-234°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1626, 1601, 1508.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀F₃NO₂: C, 71.72; H, 4.63; N, 3.22

Found: C, 71.58; H, 4.56; N, 3.12.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.77 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.42-3.50 (1H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.32 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0278】実施例146

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)シクロヘキサニルカルボキサミド (1RS, 2RS)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサニルカルボニルクロリド (342 mg, 2.56 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (553 mg, 87%) を得た。

mp 203-204°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1537, 1512.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₅F₂NO₂: C, 70.76; H, 6.75; N, 3.75

Found: C, 70.79; H, 6.80; N, 3.63.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.04 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J = 14.4, 10.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.06 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.30-4.46 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.14 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

【0279】実施例147

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル酪酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.7

1 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (280 mg, 1.71 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261 mg, 1.71 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (523 mg, 75%) を得た。

mp 147-148°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1609, 1549.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₅F₂NO₂: C, 73.33; H, 6.15; N, 3.42

Found: C, 73.34; H, 6.09; N, 3.35.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.44-2.58 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J = 14.4, 10.4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.74 (1H, s), 4.32-4.48 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84-7.16 (8H, m), 7.20-7.42 (5H, m).

【0280】実施例148

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.1 ミリモル) と4-メトキシベンジルクロリド (11.6 ml, 85.6 ミリモル)、炭酸カリウム (26.3 g, 0.19 モル)、アセトニトリル (300 ml) の混合液を60°Cで6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (300 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル (26.6 g, 85%) を油状物として得た。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 1734, 1686, 1597, 1514, 1250, 1179, 1159, 1034, 849, 824.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.26 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.95-7.20 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m). 2) 塩化亜鉛 (21.2 g, 0.156 モル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 0.31 モル) を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に3-(4-フルオ

ロフェニル)-3-オキソ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(25.7g, 77.8ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(23.3g, 90%)を無色油状物として得た。
IR_{max}^{Neat}cm⁻¹: 1726, 1607, 1512, 1248, 1223, 1179, 1034, 839.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.85-3.00 (3H, m), 3.76 (3H, s, OMe), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.95-5.07 (1H, m), 6.70-6.88 (2H, m), 6.93-7.12 (4H, m), 7.30-7.47 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(22.8g, 68.6ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水素化ナトリウム水溶液(69ml, 0.137モル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を6規定塩酸で酸性とした後、水(300ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(14.8g, 71%)を得た。

mp 96-98°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1690, 1611, 1514, 1254, 1235, 1036, 837.

元素分析値C₁₇H₁₇FO₃として、

計算値: C, 67.10; H, 5.63

実測値: C, 67.11; H, 5.65.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-11.95 (1H, br, OH).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(13.7g, 45.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(12.6ml, 58.5ミリモル)とトリエチルアミン(8.78ml, 63.0ミリモル)を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(13.0g, 96%)を結晶として得た。

mp 125-126°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1613, 1514, 1248, 1107, 1036, 845, 824.

元素分析値C₁₇H₁₆FN₂O₃・1/4H₂Oとして、

計算値: C, 66.77; H, 5.44; N, 4.58

実測値: C, 66.57; H, 5.31; N, 4.49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.30 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(12.8g, 42.5ミリモル)のエタノール(200ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(26.6ml, 210ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(10.08g, 86%)を得た。

mp 78-79°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1611, 1603, 1584, 1512.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈FN₂O₂: C, 69.80; H, 6.59; N, 5.09

Found: C, 69.69; H, 6.65; N, 5.00.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.65 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.00-7.12 (4H, m), 7.32-7.72 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.64ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(369ml, 2.45ミリモル)および飽和重曹水(15ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(622mg)

g, 89%)を得た。

mp 198-199°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1611, 1541, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄FNO₃: C, 75.51; H, 5.63; N, 3.26

Found: C, 75.25; H, 5.88; N, 3.18.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.92 (2H, m).

【0281】実施例149

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (311mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (470mg, 2.43ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (558mg, 76%) を得た。

mp 210-211°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1624, 1599, 1539, 1512.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₃F₂NO₃: C, 72.47; H, 5.18; N, 3.13

Found: C, 72.39; H, 5.08; N, 3.01.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.70 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.66-4.84 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.22 (6H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0282】実施例150

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ

ニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (328ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (529mg, 84%) を得た。

mp 193-194°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1647, 1539, 1512.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₈FNO₃: C, 71.66; H, 7.32; N, 3.63

Found: C, 71.57; H, 7.40; N, 3.55.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.40 (5H, m), 1.54-1.80 (5H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 14.4, 5.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.30-4.50 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.88-4.92 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m).

【0283】実施例151

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド ((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (268mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (470mg, 2.45ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (575mg, 83%) を得た。

mp 130-131°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1607, 1512.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₈FNO₃: C, 74.09; H, 6.70; N, 3.32

Found: C, 74.05; H, 6.82; N, 3.24.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.27 (1H, d,

J = 7.2 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.14 (6H, m), 7.16-7.40 (5H, m).

【0284】実施例152

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

1) 2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 15.30 g (72.79ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.91 g (72.8ミリモル) を加え、そのまま0.5時間撹拌した。4-シアノベンジプロミド 14.3 g (72.8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/トルエン=1/1-1/1.5)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 20.60 g 収率 87%

mp 85-86°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 2230, 1730, 1692, 1599, 1508, 1306, 1285, 1236, 1202, 1161, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆FNO₃: C, 70.14; H, 4.96; N, 4.31. Found: C, 70.20; H, 4.84; N, 4.29.

2) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 8.52 g (62.5ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4.73 g (125ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 10.17 g (31.26ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。無色液体 収量 4.297 g 収率 42%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.89-3.08 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 5.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3484, 2230, 1725, 1607, 1508, 1223, 1179, 1159, 1032, 839 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 4.145 g (12.66ミリモル) のメタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 25.3 ml (25.3ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.559 g 収率 94%

mp 165-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.89-3.15 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3476, 3152, 2232, 1719, 1678, 1605, 1508, 1406, 1225, 1175, 1157, 845 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄FNO₃: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 67.98; H, 4.83; N, 4.47.

4) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 3.385 g (11.31ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.36 ml (17.0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.42 g (12.4ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/2)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.741 g 収率 82%

mp 170-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 5.17 (1H, br s), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3324, 2240, 1748, 1514, 1225 cm⁻¹; Anal. Calcd for C

$C_{17}H_{13}FN_2O_2$: C, 68.91; H, 4.42; N, 9.45. Found: C, 68.98; H, 4.43; N, 9.33.
5) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.622 g (8.849 ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 2.32 g (10.6 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.11 g (0.88 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.243 g 収率 92%

mp 161-163°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.63 (1H, dd, J =8.6 Hz, 14.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J =4.7 Hz, 14.3 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 5.68 (1H, d, J =6.6 Hz), 6.80 (2H, d, J =8.0 Hz), 7.00 (2H, t, J =8.6 Hz), 7.16 (2H, dd, J =5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J =8.0 Hz); IR (KBr) 2982, 2228, 1815, 1721, 1514, 1368, 1152, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}FN_2O_4$: C, 66.66; H, 5.34; N, 7.07. Found: C, 66.76; H, 5.37; N, 7.09.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 3.014 g (7.603 ミリモル) のメタノール 20 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.33 g (8.36 ミリモル) のメタノール 20 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.366 g 収率 84% mp 203-204°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.67-2.98 (3H, m), 4.06 (1H, br s), 4.63 (1H, br d, J =8.4 Hz), 4.93 (1H, br s), 7.07 (2H, t, J =8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J =8.2 Hz), 7.38 (2H, dd, J =5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J =8.4 Hz); IR (KBr) 3466, 3366, 2236, 1684, 1508, 1530, 1221, 1171 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}FN_2O_3$: C, 68.09; H, 6.26; N, 7.56. Found: C, 68.20; H, 6.18; N, 7.60.
【0285】実施例 153

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-

2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル 2.199 g (5.937 ミリモル)、濃塩酸 4 ml のメタノール 30 ml-テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより沈殿化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量 1.557 g 収率 97%

1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 2.44 (1H, dd, J =10.3 Hz, 13.5 Hz), 2.88 (1H, dd, J =2.9 Hz, 13.9 Hz), 3.28 (1H, ddd, J =3.2 Hz, 5.1 Hz, 10.2 Hz), 4.64 (1H, d, J =5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J =8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J =8.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J =5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J =8.0 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 2224, 1605, 1507, 1221, 1044, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}FN_2O \cdot 0.2H_2O$: C, 70.16; H, 5.67; N, 10.23. Found: C, 70.55; H, 5.84; N, 9.95.

2) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0.168 g (0.622 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.62 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.62 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.62 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.217 g 収率 79%

mp 248-249°C; 1H -NMR ($CDCl_3$ -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J =11.0 Hz, 14.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J =3.4 Hz, 13.6 Hz), 4.64-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, J =4.6 Hz), 5.42 (1H, d, J =4.2 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J =5.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37-7.58 (9H, m), 7.78 (1H, d, J =9.4 Hz), 8.05 (1H, d, J =7.6 Hz); IR (KBr) 3476, 3291, 2232, 1642, 1626, 1603, 1537, 1508, 1225, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd

for $C_{27}H_{20}F_2N_2O_2$: C, 73.29; H, 4.56; N, 6.33. Found: C, 73.08; H, 4.43; N, 6.10.

【0286】実施例154

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド1)
3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル23.21g (110.4ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン150ml溶液に氷冷下6%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物4.42g (110ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。4-イソプロピルベンジルクロリド18.6g (110ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50ml溶液を室温に加え、70°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量21.01g 収率56%

1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 3.28 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.06-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1508, 1271, 1235, 1159, 849 cm^{-1}

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル

塩化亜鉛8.41g (61.7ミリモル)をジエチルエーテル100ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム4.67g (123ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル10.57g (30.87ミリモル)のジエチルエーテル50ml溶液を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量8.433g 収率79%

1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.71-3.09 (4H, m), 3.80-4.96 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.94-7.11 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445,

2961, 1726, 1713, 1510, 1225, 1157, 1032, 837 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル8.267g (24.00ミリモル)のメタノール40ml-テトラヒドロフラン50ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液48.0ml (48.0ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量6.275g 収率83%

mp 147-148°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-3.09 (4H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.98-7.12 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3330, 3050-2600, 1690, 1518, 1240, 1221, 1196, 849, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}FO_3$: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.03; H, 6.55.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸6.128g (19.37ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液にトリエチルアミン4.05ml (29.1ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5.86g (21.3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、トルエン-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量5.680g 収率94%

mp 185-186°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200MHz) δ 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 4.20 (1H, ddd, J = 4.2 Hz, 7.8 Hz, 10.4 Hz), 4.90 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.18 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3262, 2961, 1738, 1514, 1231, 1009, 855 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{19}H_{20}FN_2O_2$: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.68; H, 6.30; N, 4.65.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

(4-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.503 g (17.56 ミリモル) と水酸化ナトリウム 2.81 g (70.2 ミリモル) をエタノール 40 ml - 水 3 ml 中で、7 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、室温で 10 分間撹拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.097 g 収率 81%

mp 74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.8 Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 13.2 Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.26 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.03-7.17 (6H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3627, 3349, 3281, 3150-2700, 1507, 1219, 1042, 855, 924 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 74.30; H, 7.76; N, 4.81. Found: C, 74.38; H, 7.80; N, 4.65.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.164 g (0.571 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.57 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 87 mg

(0.57 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.57 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.211 g 収率 80%

mp 189-192°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.77-3.06 (3H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 4.2$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.99-7.24 (8H, m), 7.37-7.65 (6H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); IR (KBr) 3299, 2959, 1642, 1626, 1539, 1512, 1227, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 75.80; H, 5.92; N, 3.05. Found: C, 75.67; H, 5.77; N, 2.87.

【0287】実施例 155

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.219 g (0.762 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボ

ン酸 0.14 g (0.76 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.76 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.76 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.294 g 収率 84%

mp 168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.23 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.61-2.76 (3H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 6.6$ Hz, 14.0 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 13.6 Hz), 4.14 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.61-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.7$ Hz, 11.3 Hz), 6.24 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.00-7.18 (8H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1534, 1512, 1225, 1038, 826 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FNO}_2$: C, 78.75; H, 7.05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 6.98; N, 3.06.

【0288】実施例 156

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (10.5 g, 50.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にボラン 1 M テトラヒドロフラン溶液 (63 ml, 63 ミリモル) を加えて室温で 8 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸 (100 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (10.3 g, 90% 純度, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.78 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

2) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (10 g, 52 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (18.5 ml, 257 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド (9.52 g, 87%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1589, 1512, 1435.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.58 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (8.9 g, 42.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.69 g, 42.3ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルプロミド (9.0 g, 42.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1:1-トルエン) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10.8 g, 66%) を得た。

mp 56-57°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1630, 1599, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 59.10; H, 3.68.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.37 (2H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.57 (1H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.02-7.20 (4H, m), 7.50 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.96-8.10 (2H, m).

4) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 25.9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (10.0 g, 99%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1632, 1607, 1584.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_5$: C, 58.77; H, 4.41

Found: C, 58.54; H, 4.51.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.86-3.10 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.98-5.06 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (9.9 g, 25.5ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.5 ml, 51.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (8.3 g, 90%) を得た。

mp 74-75°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1632, 1607, 1586, 1512, 1435.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.09 (1H, d, $J = 4.2\text{ Hz}$), 6.88-7.12 (4H, m), 7.30-7.52 (3H, m).

6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (7.0 g, 19.4ミリモル) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.6 ml, 21.4ミリモル) とトリエチルアミン (4.1 ml, 29.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.26 g, 76%) を得た。

mp 122-123°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1632, 1611, 1586, 1514, 1435.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}_5\text{N}$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.18; H, 3.39; N, 3.75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (2H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 4.22-4.36 (1H, m), 5.44 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.80-6.96 (2H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.46-8.00 (1H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.26 g, 76%) を得た。

ル)-4-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 11.2ミリモル)のエタノール (70 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml, 56ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3.21 g, 87%)を得た。

mp 86-87°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1630, 1590, 1508, 1433, 1331.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₄F₅NO: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.02; H, 4.29; N, 4.00.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96-7.16 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.58 (1H, m).

8) (1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21ミリモル)のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (525 mg, 86%)を得た。

mp 212-213°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1626, 1599, 1514, 1435, 1325.

Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₅NO₂ · 0.1H₂O: C, 64.19; H, 3.83; N, 2.77

Found: C, 63.97; H, 3.83; N, 2.52.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82-3.16 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.30 (6H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0289】実施例157

N-(1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェ

ニル)メチル)-2-ヒドロキシアチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21ミリモル)の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (269 ml, 1.81ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (486 mg, 87%)を得た。

mp 126-127°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1632, 1510, 1435, 1325.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂F₅NO₂: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.61; H, 4.77; N, 2.80.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.44 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.00 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.26-4.42 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.00-7.50 (10H, m).

【0290】実施例158

4-フルオロ-N-(1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(フェニルオキシ)安息香酸 (10.4 g, 48.7ミリモル)のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にボラン1Mテトラヒドロフラン溶液 (63 ml, 63ミリモル)を室温に加え、終夜撹拌した。反応液に1N塩酸を加えクエンチし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製し、ヘキサンより再結晶させて、(4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (8.51 g, 87%)を得た。

mp 48-49°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1590, 1507, 1489, 1240.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₂O₂: C, 77.98; H, 6.04

Found: C, 77.94; H, 5.74.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (1H, brs), 4.67 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.96-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (4H, m).

2) (4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (8 g, 40.0ミリモル)のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (36 ml, 500ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で

精製し、1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン(8.1g, 93%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1590, 1507, 1489, 1240.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.93 (1H, brs), 4.57 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(6.49g, 30.9ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.23g, 30.9ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン(8.1g, 37.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(7.76g, crude, 64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.80-7.40 (11H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

4) 塩化亜鉛(5.39g, 39.6ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.00g, 79.1ミリモル)を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(7.76g, 19.8ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.66g, 85%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1590, 1507, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.00 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00 (1H, brs), 6.82-7.20 (9H, m), 7.24-7.42 (4H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.6g, 16.7ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に、2

規定水酸化ナトリウム水溶液(16.7ml, 33.4ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(5.8g, 95%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1590.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₉FO₄: C, 72.12; H, 5.23

Found: C, 72.20; H, 5.23.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.08 (3H, m), 3.92 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 4.4Hz), 6.80-7.20 (9H, m), 7.30-7.44 (4H, m).

6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(5.5g, 15.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.56ml, 16.5ミリモル)とトリエチルアミン(3.15ml, 22.5ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.74g, 69%)を得た。

mp 144-145°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1590, 1505.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.16-2.30 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.42 (13H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.5g, 6.88ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.30ml, 34.4ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(2.2g, 95%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1590, 1507, 1489, 1238.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.40 (2H, m), 3.93 (1H, s), 5.11 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.80-7.40 (13H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (353mg, 1.05ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (200mg, 1.05ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (302mg, 1.58ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (161mg, 1.05ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166mg, 31%) を得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1590, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0\text{Hz}$), 3.06 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0\text{Hz}$), 3.64-3.70 (1H, m), 4.70-4.88 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.90-7.60 (17H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

【0291】実施例159

N-(1RS, 2SR)-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (550mg, 1.63ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロリド (360ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (152mg, 20%) を得た。

mp 108-110°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1605, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.40 (2H, m), 2.40-3.00 (5H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.80-7.36 (18H, m).

【0292】実施例160

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (3-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (10g, 49.4ミリモル) のクロロホルム (20ml) 溶液に塩化チオニル (36ml, 500ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (10.7g, 98%) を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1487, 1445.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.2g, 34.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.37g, 34.3ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (9.0g, 41.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (200ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1: 1-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2g, crude, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.29 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.55 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.70-7.40 (11H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.08g, 51.9ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.93g, 103.9ミリモル) を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2g, 26.0ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (300ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.26g, 51%) を得た。

無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1715, 1582, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.82-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00 (1H, brs), 6.78-7.40 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.26 g, 13.3ミリモル)のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (13.4 ml, 26.8ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.31 g, 47%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1584, 1510, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-3.06 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.76-7.40 (13H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.2 g, 6.00ミリモル)のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.42 ml, 6.60ミリモル)とトリエチルアミン (1.26 ml, 9.00ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml)を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1)で精製し、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.69 g, 77%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1608, 1584.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.32 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.60-7.40 (13H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (877 mg, 2.41ミリモル)のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.51 ml, 12.1ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (831 mg, 100%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1582, 1507, 1487, 1445.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz), 3.18-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.78-7.40 (13H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.89ミリモル)のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (169 mg, 0.89ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (256 mg, 1.33ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (136 mg, 0.89ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1)で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (148 mg, 33%)を得た。

mp 120-121°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1584.

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_3$: C, 75.43; H, 4.95; N, 2.75

Found: C, 75.33; H, 5.05; N, 2.54.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 4.66-4.82 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.80-7.36 (13H, m), 7.38-7.62 (4H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0293】実施例161

N-(1RS, 2SR)-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (550 mg, 1.63ミリモル)の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (360 ml, 2.45ミリモル)および飽和重曹水 (20 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1－1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて表題化合物（422mg, 55%）を得た。

mp 91-93°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1584, 1510, 1487, 1447.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22-2.90 (6H, m), 4.22-4.42 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62-7.40 (18H, m).

【0294】実施例162

1. 1-ジメチルエチル（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-（（5-（トリフルオロメチル）-2-フラン）メチル）エチルカルバメート

1) トリフルオロアセト酢酸エチル（75g, 407ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（200ml）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 16.3g, 407ミリモル）を氷冷下に加え、室温で30分撹拌した。反応液の中にクロロアセトン（43.3g, 469ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（50ml）溶液を滴下し、さらにヨウ化カリウム（800mg, 4.8ミリモル）を加え、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水（500ml）の中に注ぎ、ジエチルエーテル（500ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を減圧下蒸留し、4-オキソ-2-（2, 2-トリフルオロアセチル）吉草酸エチル（40.5g, 41%）を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1742, 1723.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.10-4.50 (3H, m).

bp 110-125°C/0.1mmHg

2) 4-オキソ-2-（2, 2-トリフルオロアセチル）吉草酸エチル（40g, 167ミリモル）のトルエン（250ml）溶液にp-トルエンスルホン酸（3g, 16ミリモル）を加え、ディーンスターク装置で水を除きながら終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し5-メチル-2-（トリフルオロメチル）-3-フランカルボン酸エチル（25.8g, 70%）を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1732, 1574.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.62 (1H, s).

3) 5-メチル-2-（トリフルオロメチル）-3-フランカルボン酸エチル（25g, 113ミリモル）のエタノール（200ml）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（61.9ml, 123.8ミリモル）を加え、45分間加熱還流した。反応液を濃縮後、水（150ml）

1) で希釈し、さらに6規定塩酸をpHが約5になるまで徐々に加えた。析出した結晶をろ取りし、水で洗浄して5-メチル-2-（トリフルオロメチル）-3-フランカルボン酸（20.5g, 94%）を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1711, 1574.

mp 118-119°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 6.52 (1H, s).

4) 5-メチル-2-（トリフルオロメチル）-3-フランカルボン酸（20g, 103ミリモル）のキノリン（36ml）溶液に硫酸銅（I）（1g, 6.3ミリモル）を加え、窒素をバブリングしながら230°Cのオイルバスに気体が発生しなくなるまで浸けた。発生した気体を集め、さらに再蒸留して2-メチル-5-（トリフルオロメチル）フラン（8.34g, 54%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz).

bp 80-85°C/760mmHg (Lit. 81-82°C, J. Heterocyclic Chem., 5, 95 (1968))

5) 2-メチル-5-（トリフルオロメチル）フラン（4g, 26.6ミリモル）のクロロホルム（60ml）溶液にN-ブロモスクシンイミド（5.2g, 29.3ミリモル）および2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（220mg, 1.33ミリモル）を加えた。反応液を15分間加熱還流し、反応液を冷却後、水（200ml）の中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、2-（ブロモメチル）-5-（トリフルオロメチル）フラン（4.79g, 78%）を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1559.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.46 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz).

6) 3-（4-フルオロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（5.0g, 24ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（40ml）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 576mg, 24ミリモル）を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液の中に2-（ブロモメチル）-5-（トリフルオロメチル）フラン（6g, 26ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（50ml）溶液を滴下し、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を水（200ml）の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル（200ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し3-（4-フルオロフェニル）-3-オキソ-2-（（5-（トリフルオロメチル）-2-フラン）メチル）プロピオン酸エチル（4.5g, 52%）を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1559.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.14-

3.50 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.60-6.66 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

7) 塩化亜鉛 (3.35 g, 24.6 ミリモル) のジエチルエーテル (70 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.86 g, 49.1 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.40 g, 12.3 ミリモル) のジエチルエーテル (30 ml) 溶液を加えて室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル (3.46 g, 78%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1717, 1607, 1561.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90-3.22 (4H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

8) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル (3.3 g, 9.16 ミリモル) のメタノール (9.2 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.2 ml, 18.4 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸 (2.43 g, 80%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1563, 1513.

mp 86-87°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.92-3.22 (3H, m), 5.13 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

9) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸 (2.33 g, 7.01 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (1.66 ml, 7.71 ミリモル) とトリエチルアミン (1.47

ml, 10.5 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.78 mg, 77%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1611, 1559, 1514.

mp 177-179°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30-2.58 (2H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 5.67 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m).

10) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.60 g, 4.86 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (1.27 g, 5.83 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (60 mg, 0.49 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (30 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.99 g, 95%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1823, 1728, 1615, 1559.

mp 134-135°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55 (9H, s), 2.70-2.98 (2H, m), 4.86-4.98 (1H, m), 5.52 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.46-6.52 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m).

11) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.91 g, 4.45 ミリモル) のメタノール (10.7 ml) に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (10.7 ml, 5.35 ミリモル) を氷冷下加え、室温で10分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.7

9 g, 100%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1692, 1561, 1510.

mp 111-112°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.12 (1H, brs), 4.02-4.20 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, brs), 6.12 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.62-6.68 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m).

【0295】実施例163

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチルカルバメート(1.70g, 4.21ミリモル)にトリフルオロ酢酸(15ml)を0°Cで加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水(20ml)で希釈し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(1.30g, 100%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1605, 1558, 1510.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (2H, brs), 2.56 (1H, dd, J = 15.0, 9.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 15.0, 3.6 Hz), 3.32-3.46 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62-6.70 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300mg, 0.99ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(188mg, 0.99ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(283mg, 1.48ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(151mg, 0.99ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(191mg, 41%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1643, 1601, 1512.

mp 153-154°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.54 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 6.12-6.28 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.32-7.62 (5H, m), 8.00-8.20 (2H, m).

【0296】実施例164

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300mg, 0.99ミリモル)の酢酸エチル(10ml)溶液に3-フェニルプロピオンクロリド(220ml, 1.48ミリモル)および飽和重曹水(10ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(321mg, 75%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1559, 1510.

mp 91-92°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.60 (2H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10 (1H, s), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.10-7.36 (7H, m).

【0297】実施例165

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド12.8g(79.4ミリモル)のトルエン30ml溶液に-78°Cで4-ホルミル安息香酸メチル10.86g(66.15ミリモル)のトルエン50ml溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-15/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量9.671g 収率79%

mp 37-38°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, t, J = 56.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1728, 1437, 1283, 1219, 1113, 1074, 1034, 1020 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₅H₉F₂O₂: C, 58.07; H, 4.33. Found:

C, 58.31; H, 4.24.

2) 4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール水素化リチウムアルミニウム2.86g(75.3ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml懸濁液に、氷冷下、4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル9.341g(50.18ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3ml、15%水酸化ナトリウム水溶液3ml、水8mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。無色液体 収量7.948g 収率100%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.65 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (neat) 3330, 1379, 1221, 1074, 1019 cm⁻¹
 3) 2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール2.65g(16.7ミリモル)、トリエチルアミン3.50ml(25.1ミリモル)の酢酸エチル40ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン2.11g(18.4ミリモル)の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル3.516g(16.73ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン30ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.67g(16.7ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1,2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.044g 収率52%
 mp 54-55°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.59 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1684, 1597, 1327, 1281, 1231, 1177, 1155, 1024, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₃O₃: C, 65.14; H, 4.89.

Found: C, 65.21; H, 4.82.

4) (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛2.17g(16.0ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.21g(31.9ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル2.794g(7.975ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量2.800g 収率100%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.93-3.06 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 4.6 Hz), 6.59 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34-7.41 (4H, m); IR (neat) 3445, 1725, 1715, 1510, 1377, 1223, 1026, 839 cm⁻¹

5) (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸
 (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル2.739g(7.774ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液15.5ml(15.5ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.232g 収率89%
 mp 132-133°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.95-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33-7.40 (4H, m); IR (KBr) 3349, 3020-2550, 1694, 1514, 1238, 1022, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅F₃O₃: C, 62.96; H, 4.66. Found: C, 63.04; H, 4.85.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシプロピオン酸
 (4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシプロピオン酸エチル2.739g(7.774ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液15.5ml(15.5ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.232g 収率89%
 mp 132-133°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.95-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33-7.40 (4H, m); IR (KBr) 3349, 3020-2550, 1694, 1514, 1238, 1022, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅F₃O₃: C, 62.96; H, 4.66. Found: C, 63.04; H, 4.85.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシプロピオン酸

ル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 2.060 g (6.352ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1.33 ml (9.53ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.92 g (6.99ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.888 g 収率 93%

mp 161-162°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.22-2.38 (2H, m), 4.25 (1H, dt, J = 4.8 Hz, 8.7 Hz), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.61 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.09-7.19 (4H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3250, 1734, 1516, 1383, 1229, 1076, 1032, 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₃NO₂: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Found: C, 63.63; H, 4.42; N, 4.16.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.705 g (5.307ミリモル) と水酸化ナトリウム 0.85 g (21.2ミリモル) をエタノール 20 ml-水 1 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.268 g 収率 81%

mp 89-90°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.40 (1H, d, J = 10.3 Hz, 13.1 Hz), 2.84 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.24-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.621 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350 2870, 1593, 1508, 1381, 1215, 1047, 1001, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₆F₃NO: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74. Found: C, 65.10; H, 5.72; N, 4.47.

8) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(ジフルオロメチル) ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0.167 g (0.566ミリモル)、

4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 87 mg (0.57ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.222 g 収率 84%

mp 212-213°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.84-3.05 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 4.97-5.16 (2H, m), 6.63 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.98-7.63 (14H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1642, 1626, 1537, 1512, 1229, 1030, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.11; H, 4.72; N, 2.74.

【0298】実施例166

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(1, 1-ジフルオロエチル) 安息香酸メチル (ジエチルアミノ) サルフェートリフルオリド 10.6 g (66.1ミリモル) のトルエン 30 ml 溶液に-78°Cで4-アセチル安息香酸メチル 10.58 g (55.04ミリモル) のトルエン 50 ml 溶液を加え、室温で1週間、50°Cで1日間攪拌した。反応液にさらに(ジエチルアミノ) サルフェートリフルオリド 5.32 g (33.0ミリモル) を追加し、60°Cで3日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 3.958 g 収率 34%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.93 (3H, t, J = 18.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1721, 1277, 1101 cm⁻¹

2) 4-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1.03 g (27.3ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 懸濁液に、氷冷下、4-(1, 1-ジフルオロエチル) 安息香酸メチル 3.894 g (18.18ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1 ml、15%水酸化ナトリウム

水溶液 1 ml、水 2.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1）、目的物を得た。無色液体 収量 2.700 g 収率 86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.72 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.92 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 4.74 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 3330, 1296, 1175, 918 cm^{-1}

3) 2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル
4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール 2.65 g (15.4 ミリモル)、トリエチルアミン 3.22 ml (23.1 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.94 g (16.9 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 3.235 g (15.39 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.62 g (15.4 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 - 9/1）、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.790 g 収率 50%

mp 56-57°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1719, 1678, 1599, 1300, 1231, 1154, 924, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 65.93; H, 5.26. Found: C, 66.03; H, 5.28.

4) (2RS, 3RS)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル
塩化亜鉛 1.91 g (14.0 ミリモル) をジエチルエ

ーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.06 g (28.1 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き（ジエチルエーテルで洗浄）、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 2.556 g (7.015 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1）、目的物を得た。無色液体 収量 2.615 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.94-3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35-7.41 (4H, m); IR (neat) 3461, 1717, 1510, 1298, 1225, 1177, 1159, 837 cm^{-1}

5) (2RS, 3RS)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

(2RS, 3RS)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.489 g (6.793 ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 13.6 ml (13.6 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.986 g 収率 86%

mp 127-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.89 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 2.89-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33-7.39 (4H, m); IR (KBr) 3330, 3010-2550, 1688, 1518, 1300, 1240, 1225, 1198, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 63.90; H, 5.06. Found: C, 64.09; H, 5.03.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 1.836 g (5.427 ミリモ

ル)のテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミン1.13ml(8.14ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.64g(5.97ミリモル)を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)

1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.704g 収率94% mp 205-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.90 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 2.19-2.40 (2H, m), 4.23 (1H, dt, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3245, 1732, 1385, 1300, 1231, 1107, 1011, 924 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 64.47; H, 4.81; N, 4.18. Found: C, 64.47; H, 4.82; N, 4.02.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン1.557g(4.643ミリモル)と水酸化ナトリウム0.74g(18.6ミリモル)をエタノール20ml-水1ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。黄色液体 収量0.916g 収率64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.91 (3H, t, $J = 18.3$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.6 Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.67 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, $J = 7.6$ Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 2385, 1298, 1223, 1175, 918, 826 cm^{-1}

8) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール0.173g(0.559ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.11g(0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物86mg(0.56ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g

(0.56ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.245g 収率91%

mp 220-221°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 1.90 (3H, t, $J = 18.1$ Hz), 2.84-3.06 (2H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.99-7.12 (3H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.39-7.65 (7H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3281, 1642, 1626, 1539, 1512, 1298, 1231, 1163, 843, 835, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.70; H, 4.98; N, 2.84.

【0299】実施例167

N-[(1RS, 2SR)-1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール水素化リチウムアルミニウム1.86g(48.9ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml懸濁液に、氷冷下、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸4.942g(24.45ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水2ml、15%水酸化ナトリウム水溶液2ml、水5mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。無色液体 収量3.658g 収率80%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.73 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, s); IR (neat) 3318, 1501, 1449, 1238, 1148, 1036 cm^{-1}

2) 2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール3.60g(19.1ミリモル)、トリエチルアミン4.00ml(28.7ミリモル)の酢酸エチル40ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン2.41g(21.1ミリモル)の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。

集めた溶液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル4.024 g (19.14ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン30 ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.77 g (19.1ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1,2-ジメトキシエタン10 ml溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量5.047 g 収率69%

mp 66-67°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.51 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.93-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1682, 1597, 1501, 1258, 1233, 1150 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5$: C, 60.00; H, 3.98. Found: C, 60.03; H, 4.02.

3) (2RS, 3RS)-2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛3.50 g (25.7ミリモル)をジエチルエーテル50 ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.94 g (51.4ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル4.888 g (12.85ミリモル)のジエチルエーテル30 ml溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量4.849 g 収率99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.85-3.02 (3H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, 5.1 Hz), 6.75-6.81 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1499, 1449, 1240, 1155, 1036, 839 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS)-2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(2RS, 3RS)-2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル4.725 g (12.36ミリモル)のメタノール30 ml-テトラヒドロフラン30 ml溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液24.7 ml (24.7ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.743 g 収率86% mp 115-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.97 (3H, s), 5.03-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3333, 3100-2550, 1694, 1518, 1499, 1447, 1273, 1260, 1244, 1163, 1148, 841 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$: C, 57.63; H, 3.70. Found: C, 57.64; H, 3.51.

5) (4RS, 5SR)-4-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸3.387 g (9.560ミリモル)のテトラヒドロフラン50 ml溶液にトリエチルアミン2.00 ml (14.3ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド2.89 g (10.5ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.144 g 収率94%

mp 177-178°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.16-2.35 (2H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.0$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3241, 3139, 1736, 1501, 1258, 1238, 1152 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$: C, 58.13; H, 3.44; N, 3.99. Found: C, 58.16; H, 3.42; N, 3.85.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(4RS, 5SR)-4-[(2,2-ジフルオロ-1,3-

-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.962 g (8.432ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.35 g (33.7ミリモル)をエタノール 30 ml + 水 1.5 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.225 g 収率 81%

mp 77-78°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.36 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 13.7 Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 3.22 (1H, ddd, $J = 3.2$ Hz, 5.2 Hz, 10.0 Hz), 4.63 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3340-2865, 1501, 1447, 1262, 1242, 1213, 1157, 1063, 779 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 59.08; H, 4.34; N, 4.31. Found: C, 59.08; H, 4.39; N, 4.10.

7) N-[(1RS, 2SR)-1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.167 g (0.513ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.51ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 79 mg (0.51ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.51ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.230 g 収率 90%

mp 219-220°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 13.8 Hz), 4.64-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.93-7.13 (6H, m), 7.25-7.58 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3266, 1644, 1626, 1541, 1514, 1497, 1244, 1146 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 65.19; H, 3.85; N, 2.82. Found: C, 65.22; H, 3.87; N, 2.57.

【0300】実施例 168

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル

2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド 12.27 g (純度 85%, 80.8ミリモル)、クロロホルミル酢酸エチル・カリウム塩 15.2 g (80.8ミリモル)、酢酸 4.85 g (80.8ミリモル)をエタノール 100 ml 中で、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 12.72 g 収率 70%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.49 (1H, s); IR (neat) 1728, 1522, 1304, 1285, 1246, 1196, 1152, 1094, 1038 cm^{-1}

2) [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メタノール水素化リチウムアルミニウム 2.17 g (57.1ミリモル)のテトラヒドロフラン 80 ml 懸濁液に、氷冷下、2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 8.57 g (38.10ミリモル)のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 2 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量 5.499 g 収率 79%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.24 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.97 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.82 (1H, s); IR (neat) 3308, 1532, 1456, 1333, 1312, 1196, 1144, 1036 cm^{-1}

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]プロピオン酸エチル

[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メタノール 2.61 g (14.3ミリモル)、トリエチルアミン 2.39 ml (17.1ミリモル)の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 1.80 g (15.7ミリモル)の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿

を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 2.998 g (14.26 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.57 g (14.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。白色結晶 収量 4.275 g 収率 80%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.61 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 8.04 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1740, 1732, 1682, 1599, 1508, 1456, 1329, 1300, 1238, 1194, 1157, 1034, 849 cm⁻¹

4) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.80 g (20.5 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.55 g (41.1 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 3.856 g (10.27 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 1.989 g 収率 51%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.64 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 6.2 Hz, 10.2 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.2 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 6.3 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3409, 1726, 1510, 1454, 1329, 1300, 1225, 1192, 1150, 1034,

839 cm⁻¹

5) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸

(1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 1.883 g (4.990 ミリモル) のメタノール 20 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 9.98 ml (9.98 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 1.420 g 収率 82%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.04 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 5.8 Hz, 9.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 15.4 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3500-2900, 1715, 1510, 1456, 1331, 1300, 1227, 1196, 1152, 1040, 841 cm⁻¹

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸 1.310 g (1.310 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 0.78 ml (5.63 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.14 g (4.13 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.58 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 15.0 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 15.0 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz), 7.49 (1H, s); IR (neat) 3272, 1780-1730, 1514, 1456, 1331, 1300, 1233, 1194, 1148, 1032 cm⁻¹

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1. 062 g (3.067ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.80 g (3.68ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 37 mg (0.31ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.186 g 収率 87%

mp 192-193°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.99 (1H, dd, J = 7.4 Hz, 15.0 Hz), 3.09 (1H, d, J = 5.2 Hz, 15.4 Hz), 4.75 (1H, dt, J = 4.9 Hz, 14.9 Hz), 5.73 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 1792, 1370, 1304, 1192, 1163, 1034 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄N₂O₃S: C, 51.12; H, 4.06; N, 6.28. Found: C, 50.94; H, 4.10; N, 6.48.

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 1.079 g (2.417ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.11 g (2.66ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.842 g 収率 83%

mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.61 (1H, br s), 3.07 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.76 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.61 (1H, s); IR (KBr) 3337, 1682, 1532, 1138, 1038 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₀F₄N₂O₃S: C, 51.42; H, 4.79; N, 6.66. Found: C, 51.50; H, 4.70; N, 6.90.

【0301】実施例169

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオ

ロフェニル)-3-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] プロパン-1-オール N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル 0.711 g (1.691ミリモル)、濃塩酸 0.5 ml のメタノール 5 ml 溶液を 10 分間加熱還流した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製して (酢酸エチル)、目的物を得た。無色液体 収量 0.534 g 収率 99%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.82 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 14.8 Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (1H, s); IR (neat) 3364, 1507, 1456, 1331, 1300, 1225, 1192, 1144, 1032, 837 cm⁻¹

2) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] プロパン-1-オール 0.226 g (0.702ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.301 g 収率 87%

mp 197-198°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 3.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.47-7.65 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m); IR (KBr) 3264, 1642, 1626, 1601, 1535, 1512, 1454, 1331, 1300, 1227, 1192, 1140, 1040, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₁₇F₅N₂O₂S: C, 58.53; H, 3.48; N, 5.69. Found: C, 58.30; H, 3.68; N, 5.76.

【0302】実施例170

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-ヒドロキシトルエン(5.0 g, 46.2ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に2,2,2-トリフルオロ-1-ヨードエタン(10.7 g, 50.9ミリモル)および炭酸カリウム(12.8 g, 92.5ミリモル)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応液を水(200 ml)で希釈し、ジエチルエーテル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)トルエン(7.60 g, 86%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1752, 1680, 1615, 1588, 1487.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz).

2) 3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)トルエン(7.34 g, 38.6ミリモル)の四塩化炭素(100 ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(7.56 g, 42.5ミリモル)および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(633 mg, 3.86ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、ブロモ体を調製した。3-オキソ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル(7.3 g, 34.7ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(70 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.39 g, 34.7ミリモル)を水冷下加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に先に合成したブロモ体の1,2-ジメトキシエタン(20 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で1時間撹拌した。反応液を水(200 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.23 g, 31%)を得た。

mp 48-49°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1508, 1493, 1453.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₈F₄O₄: C, 60.30; H, 4.55

Found: C, 60.11; H, 4.36. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.70-6.96 (3H, m), 7.06-7.3

0 (3H, m), 7.92-8.10 (2H, m).

3) 塩化亜鉛(2.81 g, 20.6ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.56 g, 41.2ミリモル)を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.10 g, 10.3ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えて室温で30分撹拌した。水冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.51 g, 85%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1605, 1590, 1510.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₄O₄ · 0.1H₂O: C, 59.73; H, 5.06

Found: C, 59.55; H, 5.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.88-3.00 (3H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, brs), 6.60-6.82 (3H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.4 g, 8.49ミリモル)のメタノール(15 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(8.5 ml, 17.0ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.78 g, 88%)を得た。

mp 142-143°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1607, 1588.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆F₄O₄: C, 58.07; H, 4.33

Found: C, 58.00; H, 4.27.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82-3.10 (3H, m), 4.29 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.69 (1H, s), 6.70-7.02 (2H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)

ル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.68 g, 7.20ミリモル)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.71 ml, 7.92ミリモル)とトリエチルアミン(1.51 ml, 10.8ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.31 g, 87%)を得た。

mp 148-149°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1609, 1590, 1514.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₄N₃O₃: C, 58.54; H, 4.09; N, 3.79

Found: C, 58.54; H, 4.01; N, 3.88.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.12-2.38 (2H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.32 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.17 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.2 g, 3.25ミリモル)のエタノール(10 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(2.0 ml, 1.6ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(913 mg, 82%)を得た。

mp 94-95°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1605, 1588, 1508, 1489, 1454

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇F₄N₂O₂: C, 59.47; H, 4.99; N, 4.08

Found: C, 59.34; H, 4.87; N, 4.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(181 mg, 0.

53ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(100 mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(151 mg, 0.79ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81 mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(206 mg, 76%)を得た。

mp 192-193°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₂F₅N₃O₃ · 0.1H₂O: C, 65.02; H, 4.32; N, 2.71

Found: C, 64.89; H, 4.43; N, 2.93.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76-7.36 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0303】実施例171

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(183 mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(100 mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(153 mg, 0.80ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81 mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(225 mg, 82%)を得た。

mp 172-173°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1605, 1588, 1510.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.36 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.78 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 8.2 Hz).

4.60-4.76 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.82-6.00 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.80-6.92 (1H, m), 6.94-7.30 (7H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

【0304】実施例172

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヨードプロパン (12.3 g, 50.9 ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.5 ミリモル) を加え、80°C で終夜撹拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (10.0 g, 97%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1607, 1588, 1491, 1458.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.20; H, 4.64

Found: C, 53.01; H, 4.40.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 4.32 (2H, tt, $J = 12.0, 1.6$ Hz), 6.07 (1H, tt, $J = 53.2, 5.0$ Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.16-7.24 (1H, m).

2) 3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.0 g, 31.5 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (6.17 g, 34.7 ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソプロピルニトリル) (517 mg, 3.15 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、ブロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.96 g, 28.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.13 g, 28.4 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分撹拌した。反応液の中に先に合成したブロモ体の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラ

フルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.63 g, 46%) を得た。

mp 55-56°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.50; H, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20-4.38 (2H, m), 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.70-6.88 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.06-7.30 (3H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (3.50 g, 25.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 51.1 ミリモル) を加えて室温で 30 分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.50 g, 12.8 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分撹拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.99 g, 90%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1605, 1588, 1511.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.20; H, 4.92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 2.92-3.02 (3H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 5.02 (1H, s), 6.05 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.62-6.82 (3H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.75 g, 11.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml, 22.0 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-

フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.91 g, 88%)を得た。

mp 114-115°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1715, 1607, 1512.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₅O₄: C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.52; H, 4.35.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84-3.08 (3H, m), 4.19-4.37 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.04 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 6.68-6.80 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.0 g, 4.95ミリモル)のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.17 ml, 5.44ミリモル)とトリエチルアミン (1.04 ml, 7.43ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml)を加えて酢酸エチル (200 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.68 g, 85%)を得た。

mp 113-114°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1608, 1588, 1514.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₃: C, 56.89; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.99; H, 4.15; N, 3.53.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.40 (2H, m), 4.18-4.40 (3H, m), 5.22 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.05 (1H, tt, J = 53.2, 5.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.66-6.82 (2H, m), 7.04-7.40 (5H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.0 g, 2.49ミリモル)のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.56 ml, 12.5ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (82

5 mg, 88%)を得た。

mp 77-78°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1605, 1586, 1508, 1489.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈F₅NO₂: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.62; H, 4.70; N, 3.76.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.32 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.06 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (197 mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (240 mg, 84%)を得た。

mp 160-161°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1641, 1626, 1601, 1535, 1512.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₆NO₃ · 0.2H₂O: C, 63.21; H, 4.28; N, 2.54

Found: C, 62.99; H, 4.39; N, 2.84.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.01 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.74-7.30 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0305】実施例173

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル (20 ml)

溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(100mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(153mg, 0.80ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(224mg, 77%)を得た。

mp 169-170°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1605, 1587, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 14.6$, 4.0 Hz), 3.77 (1H, brs), 4.30 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.70-5.82 (1H, m), 5.84-5.98 (1H, m), 6.04 (1H, t, $J = 53.0$, 5.0 Hz), 6.17 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.75 (1H, s), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.30 (6H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

【0306】実施例174

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(1) 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル(28.6g, 145ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(150ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 5.65g, 141ミリモル)を水冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(33.8g, 141ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で2時間撹拌した。反応液を水(500ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、3-オキソ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(45.4g, 75%)を黄色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.39 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.10-7.64 (7H, m), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

2) 塩化亜鉛(14.7g, 108ミリモル)のジエチルエーテル(250ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(8.2g, 216ミリモル)を加えて室温で2時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-フ

ェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(22g, 54ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分撹拌した。水冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.6g, 83%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 64.77; H, 5.44
Found: C, 64.65; H, 5.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96-3.10 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 7.12-7.56 (9H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.0g, 28.4ミリモル)のメタノール(40ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(28.4ml, 56.8ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.87g, 86%)を得た。

mp 138-139°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 62.96; H, 4.66
Found: C, 62.90; H, 4.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7g, 21.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(5.12ml, 23.7ミリモル)とトリエチルアミン(4.5ml, 32.4ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-フェニル-4-((4-(トリフ

ルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.5 g, 93%)を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36

Found: C, 63.38; H, 4.60; N, 4.21.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.42 (1H, m), 2.37 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.05 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 18.7ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.7 ml, 93ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (4.8 g, 87%)を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1331.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74

Found: C, 65.05; H, 5.65; N, 4.62.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 13.8, 2.8$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.20-7.42 (7H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500 mg, 1.69ミリモル)のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (322 mg, 1.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (487 mg, 2.54ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (259 mg, 1.69ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (650 mg, 84%)を得た。

mp 217-218°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.15; H, 4.59; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0307】実施例175

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500 mg, 1.69ミリモル)の酢酸エチル (15 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (377 ml, 2.54ミリモル) および飽和重曹水 (150 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (628 mg, 87%)を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1547, 1537.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 70.24; H, 5.66; N, 3.28

Found: C, 70.28; H, 5.85; N, 3.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04-7.40 (12H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0308】実施例176

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フルオロ安息香酸 (25.5 g, 182ミリモル)のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (32.4 g, 200ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（34.6 g, 91%）を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1694, 1651, 1589.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₁FO₃: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.76; H, 5.24.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (9/4H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3/4H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (6/4H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.66 (1/4H, s), 7.10-7.76 (4H, m). 2)

3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（20 g, 95ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（100 ml）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 3.80 g, 95ミリモル）を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド（22.7 g, 95ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（50 ml）溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水（300 ml）の中に注ぎ、酢酸エチル（500 ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：ヘキサン＝1：1-トルエン）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（28.8 g, 82%）を得た。

mp 50-51°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1694, 1618, 1590.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₃: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 61.96; H, 4.33.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22-7.80 (8H, m).

3) 塩化亜鉛（14.8 g, 108.6ミリモル）のジエチルエーテル（150 ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（8.22 g, 217ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（20 g, 54.3ミリモル）のジエチルエーテル（50 ml）溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水（200 ml）を加え、酢酸エチル（300 ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、（2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（19.4 g, 96%）を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1713, 1617, 1593.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.46; H, 4.83.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.16 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.92-7.40 (6H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) （2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（19 g, 51.3ミリモル）のメタノール（100 ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（51 ml, 102ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル（200 ml × 2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸（15.6 g, 89%）を得た。

mp 128-129°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1618, 1593.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₃: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.53; H, 3.85.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.87-3.17 (3H, m), 5.13 (1H, s), 6.90-7.42 (6H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) （2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸（10.0 g, 29.2ミリモル）のテトラヒドロフラン（250 ml）溶液に、ジフェニルホスホリアジド（6.9 ml, 32.1ミリモル）とトリエチルアミン（6.1 ml, 43.8ミリモル）を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水（200 ml）を加えて酢酸エチル（200 ml × 2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（4RS, 5SR）-5-（3-フルオロフェニル）-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（8.88 g, 90%）を得た。

mp 143-144°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1761, 1618, 1593.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.06; H, 3.85; N, 4.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24-2.48 (2H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02-7.22 (5H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 20.6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 103 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.43 g, 84%) を得た。

mp 81-82°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1616, 1590.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.31; H, 4.81; N, 4.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.70 (2H, br), 2.43 (1H, d, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.42 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (573 mg, 82%) を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87

Found: C, 66.39; H, 3.99; N, 2.97.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.12 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, br), 4.72-4.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92-7.62 (12H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0309】実施例 177

N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (167 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (209 mg, 81%) を得た。

mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1618, 1590, 1518, 1327.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.04; H, 5.25; N, 2.88

Found: C, 68.98; H, 5.16; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz), 3.61 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.84-5.98 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.92-7.42 (9H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0310】実施例 178

N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオンクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (528 mg, 83%) を得た。

mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1620, 1590.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.38; H, 5.05; N, 3.10.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36-2.44 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.92-7.40 (11H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0311】実施例179

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 2-フルオロ安息香酸(25.3g, 181ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(32.2g, 198ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(27.1g, 94.7ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(31.9g, 84%)を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1748, 1694, 1651, 1611.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.74; H, 5.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.99 (8/5H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.18-4.30 (2H, m), 5.85 (1/5H, s), 7.06-7.32 (4H, m), 7.32-7.52 (2/5H, m), 7.52-7.64 (8/5H, m), 7.82-8.02 (2H, m).

2) 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(20g, 95ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(100ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 3.80g, 95ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(22.7g, 95ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水(300ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(25.7g, 73%)を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1690.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 62.04; H, 4.31.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.04-7.60 (7H, m), 7.78-7.90 (1H, m).

3) 塩化亜鉛(14.8g, 108.6ミリモル)のジエチルエーテル(150ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(8.22g, 217ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(20g, 54.3ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(16.2g, 81%)を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1618, 1586.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.51; H, 4.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.84-3.20 (3H, m), 3.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 6.98-7.38 (5H, m), 7.40-7.62 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.7g, 42.5ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(43ml, 86ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(11.7g, 80%)を得た。

mp 122-123°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1491.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.60; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.12 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.96-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(10.0g, 29.2ミリモル)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(6.9ml, 32.1ミリモル)とトリエチルアミン(6.1ml, 43.8ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(8.73g, 88%)を得た。

mp 146-147°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1767.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄N₂O₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 59.99; H, 3.92; N, 3.90.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.60 (2H, m), 4.26-4.46 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.70 (8H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(7.0g, 20.6ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(12.9ml, 103ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(6.2g, 96%)を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1618, 1584, 1487.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅F₄NO · 0.1H₂O: C, 60.99; H, 4.86; N, 4.45

Found: C, 60.90; H, 4.81; N, 4.20.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.0-1.8 (2H, br), 2.41 (1H, dd, J = 13.6, 11.0 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 14.0, 2.2 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.00-7.38 (5H, m), 7.48-7.62 (3H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(274mg, 1.44ミリモ

ル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(412mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(221mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(465mg, 67%)を得た。

mp 190-191°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1628, 1601, 1537.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅N₂O₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.58; H, 4.12; N, 2.79.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.94 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.74-4.94 (1H, m), 5.36-5.46 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.74 (13H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0312】実施例180

N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル(20ml)溶液に3-フェニルプロピオンクロリド(320ml, 2.15ミリモル)および飽和重曹水(20ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(497mg, 78%)を得た。

mp 124-125°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1620, 1520.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₃F₄N₂O₂: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.30; H, 5.19; N, 2.89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30-2.42 (2H, m), 2.66-2.98 (4H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.28-4.46 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.40 (10H, m), 7.40-7.56 (3H, m).

【0313】実施例181

N-((1RS, 2SR)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフ

タレンカルボキサミド

1) 2, 4-ジフルオロ安息香酸 (10 g, 63.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール (11.3 g, 69.6 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 34.8 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.85 g, 74%) を褐色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1746, 1690, 1615, 1507.

Anal. Calcd for C $_{11}$ H $_{10}$ O $_3$ F $_2$ · 0.1H $_2$ O: C, 57.45; H, 4.47

Found: C, 57.56; H, 4.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.26 (3H × 5/6, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H × 1/6, t, J = 7.4 Hz), 3.96 (2H × 5/6, d, J = 4.0 Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 5.80 (1H × 1/6, s), 6.80-7.06 (2H, m), 7.80-8.06 (1H, m).

2) 3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 39.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.58 g, 39.4 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分撹拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (9.43 g, 39.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 3 時間撹拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1: 1-トルエン) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.6 g, 77%) を得た。

mp 34-35°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1742, 1690, 1613, 1593, 1499, 1429.

Anal. Calcd for C $_{19}$ H $_{15}$ O $_3$ F $_5$: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 58.86; H, 3.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.22-3.50 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.80-7.02 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-8.00 (1H,

m).

3) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5 ミリモル) を加えて室温で 30 分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-

((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10 g, 25.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分撹拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (8.23 g, 82%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1713, 1618, 1505, 1420.

Anal. Calcd for C $_{19}$ H $_{17}$ O $_3$ F $_5$ · 0.2H $_2$ O: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.04; H, 4.60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.18 (3H, m), 3.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 6.72-7.00 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.60 (1H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (8.1 g, 20.8 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20.8 ml, 41.6 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.0 g, 80%) を得た。

mp 120-121°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1713, 1620, 1505, 1418.

Anal. Calcd for C $_{17}$ H $_{13}$ O $_3$ F $_5$: C, 56.57; H, 3.64

Found: C, 56.68; H, 3.59.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.84-3.24 (3H, m), 5.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.70-6.98 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.58 (1H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-((2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメ

チル)フェニル)メチル)プロピオン酸(5.0g, 13.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.3ml, 15.3ミリモル)とトリエチルアミン(2.9ml, 20.8ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.86g, 78%)を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1622, 1607, 1507.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}O_2F_5N$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.12; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.56 (2H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.92 (1H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50-7.64 (3H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.5g, 9.8ミリモル)のエタノール(60ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(6.1ml, 49ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(2.27g, 70%)を得た。

mp 99-100°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1501, 1427, 1420.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}OF_5N$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.09; H, 4.14; N, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.78-7.00 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.62 (1H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.21ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フル

オロナフタレンカルボン酸(230mg, 1.21ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(347mg, 1.81ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(185mg, 1.21ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(538mg, 89%)を得た。

mp 194-195°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1622, 1601, 1537, 1507.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{19}O_2F_6N$: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.14; H, 3.59; N, 2.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (1H, dd, $J = 14.6, 11.2$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 14.6, 3.8$ Hz), 3.88 (1H, br s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.78-7.18 (4H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0314】実施例182

N-(1RS, 2SR)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.21ミリモル)の酢酸エチル(20ml)溶液に3-フェニルプロピオンクロリド(269ml, 1.81ミリモル)および飽和重曹水(20ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(498mg, 89%)を得た。

mp 126-127°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1620, 1503, 1427.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}O_2F_5N$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.82; H, 4.57; N, 2.86.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.46 (2H, m), 2.64-2.92 (4H, m), 4.11 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.22-4.38 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.70-6.92 (2H, m), 7.02-7.52 (10H, m).

【0315】実施例183

N-(1RS, 2SR)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフ

タレンカルボキサミド

1) 3, 4-ジフルオロ安息香酸 (10 g, 63.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.3 g, 69.6 ミリモル) を加え、室温で30分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 34.8 ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10.3 g, 77%) を褐色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1742, 1694, 1613, 1520, 1433.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₀O₃F₂: C, 57.90; H, 4.42

Found: C, 57.78; H, 4.56.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H×4/5, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H×1/5, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (2H×4/5, s), 4.10-4.32 (2H, m), 5.60 (1H×1/5, s), 7.12-7.34 (1H, m), 7.48-7.86 (2H, m).

2) 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 39.4 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.58 g, 39.4 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (9.43 g, 39.4 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間撹拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (10.9 g, 71%) を得た。

mp 48-49°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1694, 1615, 1518, 1429.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₅O₃F₅: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 59.06; H, 3.87.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70-7.90 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8 ミリモル) のジ

エチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5 ミリモル) を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (10 g, 25.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (9.84 g, 98%) を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1620, 1520, 1435.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇O₃F₅ · 0.2H₂O: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.07; H, 4.41.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-3.12 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (9.7 g, 25.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml, 50.0 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (6.7 g, 74%) を得た。

mp 76-77°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1620, 1520, 1435.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.18 (3H, m), 5.07 (1H, s), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (5.0 g, 13.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3 ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 20.8 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (20

0 ml × 2) で抽出した。抽出液を1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.81 g, 7.7%) を得た。

mp 157-158°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1761, 1617, 1524.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₂O₂F₅N: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.26; N, 3.76.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24-2.44 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.31 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.04-7.30 (5H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4 RS, 5 SR) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.5 g, 9.8 ミリモル) のエタノール (60 ml) 溶液に8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 ml, 4.9 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (2.43 g, 7.5%) を得た。

mp 99-100°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1618, 1576, 1518, 1429.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₄OF₅N: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.01; H, 3.97; N, 4.05.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.04-7.32 (5H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz).

7) (1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21 ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順

次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (522 mg, 86%) を得た。

mp 197-198°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1522, 1424.

Anal. Calcd for C₂₇H₁₉O₂F₆N: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.20; H, 3.68; N, 2.69.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.10 (2H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.06-5.18 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-7.72 (12H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0316】実施例184

N- ((1 RS, 2 SR) -2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミド

(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (269 ml, 1.81 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (471 mg, 84%) を得た。

mp 114-115°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1647, 1620, 1518, 1433.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂O₂F₅N: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.88; H, 4.59; N, 2.90.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26-2.50 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.36 (1H, brs), 4.22-4.40 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.98-7.38 (10H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0317】実施例185

N- ((1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (1-ナフタレニル) -1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド
1'-アセトナフトン (28.29 g, 0.1662 ミリモル) とエタノール (0.5 ml) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (13.3 g, 60%油性, 0.332 モル) を少しずつ加え、80°C で1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2 回抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-6:1) で精製し、(1-

ナフトイル) 酢酸エチル (38.14 g, 95%) を黄色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.21 (2.4H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (0.6H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.11 (1.6H, s), 4.20 (1.6H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.31 (0.4H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.50 (0.2H, s), 7.44-7.67 (4H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 1740, 1682, 1315, 1211, 802, 775 cm^{-1}

2) (1-ナフトイル) 酢酸エチル (10.2 g, 39.9 ミリモル) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に 4-(トリフルオロメチル) ベンジルプロミド (9.54 g, 39.9 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1:1) で精製した。得られたモノアルキル体の粗生成物 (7.46 g, 18.63 ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液に、塩化亜鉛 (5.07 g, 37.3 ミリモル) および水素化ホウ素ナトリウム (2.82 g, 74.5 ミリモル) より調製した $\text{Zn}(\text{NH}_4)_2$ のエーテル (100 ml) 溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を 1 規定塩酸水溶液 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製した。得られた還元体の粗生成物 (3.74 g, 9.29 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml, 20 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸水溶液 (40 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフトレニル)-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (2.48 g, 16%) を得た。

mp 151-152°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1713.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 67.05; H, 4.61

Found: C, 67.02; H, 4.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.10-3.40 (2H, m), 6.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42-7.62 (3H, m), 7.72-7.98 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

3) (2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナ

フトレニル)-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (2.64 g, 7.05 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (1.67 ml, 7.76 ミリモル) およびトリエチルアミン (1.5 ml, 10.6 ミリモル) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4 RS, 5 SR)-5-(1-ナフトレニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.19 g, 84%) を得た。

mp 202-203°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1761.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 67.92; H, 4.34; N, 3.77

Found: C, 67.90; H, 4.15; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 4.46-4.64 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 6.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

4) (4 RS, 5 SR)-5-(1-ナフトレニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.10 g, 5.66 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.53 ml, 28.3 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物の酢酸エチル (100 ml) 溶液に HCl ・酢酸エチル溶液を加え、溶媒を濃縮し、得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、(1 RS, 2 SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (1.56 g, 72%) を得た。

mp 229-230°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1761.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.62; H, 5.04; N, 3.65

Found: C, 62.44; H, 5.07; N, 3.88.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.80-3.04 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 5.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.78-7.96 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (1 RS, 2 SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39

ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(89ml, 0.59ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(172mg, 88%)を得た。

mp 217-218°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1615, 1591, 1537, 1526.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.33; H, 4.96; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.14 (3H, m), 4.94-5.12 (1H, m), 6.04 (1H, brs), 6.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-8.00 (15H, m), 8.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0318】実施例186

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(112mg, 0.59ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.10ml, 1.18ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.39ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(147mg, 72%)を得た。

mp 195-196°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1620, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.67; H, 4.63; N, 2.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.78 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.80-3.16 (2H, m), 4.96-5.14 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.10 (1H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.40-8.00 (11H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0319】実施例187

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-ナフタレンカルボキサミド(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.39ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に2-ナフトイルクロリド(112mg, 0.59ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(160mg, 82%)を得た。

mp 251-252°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1620.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.25; H, 4.56; N, 2.75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.30 (3H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.80 (6H, m), 7.80-7.98 (6H, m), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0320】実施例188

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.39ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド(70ml, 0.59ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(152mg, 83%)を得た。

mp 194-195°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1605, 1539, 1501.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.32; H, 4.54; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.18 (3H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.98 (1H, brs), 6.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46-7.70 (5H, m), 7.80-7.96 (3H, m), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0321】実施例189

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモルの酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (87.5 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (178 mg, 88%) を得た。

mp 232-233°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1534.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₂: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

Found: C, 64.77; H, 3.93; N, 2.55.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.68-2.74 (1H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.78 (7H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0322】実施例190

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモルの酢酸エチル (5 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (87.8 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (141 mg, 79%) を得た。

mp 156-157°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1508.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₈F₃NO₂: C, 71.19; H, 6.20; N, 3.07

Found: C, 71.14; H, 6.43; N, 3.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.44 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.86-2.10 (1H, m), 2.70-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 5.74 (1H,

d, J = 8.0 Hz), 5.84 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.70 (3H, m), 7.78-7.98 (3H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0323】実施例191

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チエニル)酪酸アミド 4-(2-チエニル)酪酸 (86 ml, 0.59ミリモルのテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.10 ml, 1.18ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (110 mg, 56%) を得た。

mp 139-140°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1644, 1514.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₆F₃NO₂ · 0.1H₂O: C, 67.34; H, 5.29; N, 2.80

Found: C, 67.18; H, 5.44; N, 2.69.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.00 (2H, m), 2.02-2.30 (2H, m), 2.60-3.04 (5H, m), 4.58-4.76 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, s), 6.64-6.70 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.36-7.70 (5H, m), 7.76-7.96 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0324】実施例192

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-メトキシ安息香酸 (26.2 g, 172ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (30.7 g, 189ミリモル) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7ミリモル) を加え、60°Cで2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製

し、3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (37.6 g, 9.4% w/w, 9.2%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85; H, 6.35

Found: C, 64.93; H, 6.26.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.85 (3/10H, s), 3.88 (27/10H, s), 3.94 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.58 (1/10H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.70-7.78 (2/10H, m), 7.88-7.98 (18/10H, m).

2) 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 84.6 ミリモル) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (20.2 g, 84.6 ミリモル) および炭酸カリウム (23.4 g, 169 ミリモル) を加え、60°C にて2時間攪拌した。反応液を減圧留去後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン) で精製し3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.2 g, 56%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1732, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₉F₃O₄: C, 63.15; H, 5.03

Found: C, 63.14; H, 4.83.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz).

3) 塩化亜鉛 (12.3 g, 90.4 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (6.85 g, 181 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (17.2 g, 45.2 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.1 g, 87%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1728, 1615, 1586, 1514.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₁F₃O₄: C, 62.82; H, 5.54

Found: C, 62.71; H, 5.42.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz). 4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14.7 g, 38.4 ミリモル) のメタノール (60 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (38.5 ml, 77 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (11.7 g, 86%) を得た。

mp 113-114°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1614, 1514.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₇F₃O₄: C, 61.02; H, 4.84

Found: C, 61.03; H, 4.85.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.03 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.98-5.06 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 28.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.7 ml, 31.1 ミリモル) とトリエチルアミン (5.9 ml, 42.3 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-メトキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (9.89 g, 99%) を得た。

mp 164-165°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1755, 1615, 1516.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₆F₃N₂O₃: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.25; H, 4.50; N, 3.82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.83

(3H, s), 4.23 (1H, q, J = 7.8 Hz), 5.32 (1H, brs), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-メトキシフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 19.9ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.45 ml, 99.6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.87 g, 91%) を得た。

mp 116-117°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1614, 1584, 1514.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈F₃NO₂: C, 62.76; H, 5.58; N, 4.31

Found: C, 62.74; H, 5.58; N, 4.23.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.80 (2H, br), 2.45 (1H, d, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.18-3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.38 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (263 mg, 1.38ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (397 mg, 2.08ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (212 mg, 1.38ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 81%) を得た。

mp 184-185°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1643, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₃F₃NO₃: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.37; H, 4.49; N, 2.87.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.83 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.05

(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.04-7.16 (1H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0325】実施例193

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (308 ml, 2.07ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (574 mg, 91%) を得た。

mp 116-117°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1615.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₆F₃NO₃: C, 68.26; H, 5.73; N, 3.06

Found: C, 68.10; H, 5.99; N, 2.99.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.32-4.50 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.40 (9H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0326】実施例194

N-[1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (4-クロロベンズイル)酢酸エチル 4-クロロ安息香酸 15.77 g (100.7ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール 18.0 g (111ミリモル) を室温に加え、そのまま6時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 15.9 g (55.4ミリモル) を室温に加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。赤色液体 収量 19.64 g 収率 86%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.26 (2.4H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (0.6H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (1.6H, s), 4.22 (1.6H, q, J = 7.1 Hz), 4.27 (0.4H, q, J = 7.1 Hz)

z), 5.64 (0.2H, s), 7.40 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1.6H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1.6H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1742, 1690, 1622, 1590, 1325, 1265, 1200, 1092, 1013 cm^{-1}

2) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル (4-クロロベンゾイル) 酢酸エチル 14.28 g (63.00ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.52 g (63.0ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド 15.1 g (63.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 18.87 g 収率 78%

mp 69-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1690, 1590, 1329, 1283, 1229, 1179, 1157, 1111, 1092, 1071, 845, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_3$: C, 59.31; H, 4.19. Found: C, 59.29; H, 4.05.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル
塩化亜鉛 7.18 g (52.7ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.98 g (105ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 10.13 g (26.33ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 9.971 g 収率 98%
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.14 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.1 Hz),

5.04 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 4.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (neat) 3466, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1019, 829 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 9.756 g (25.22ミリモル) のメタノール 40 ml-テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 50.4 ml (50.4ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 7.152 g 収率 79%

mp 100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.94-3.13 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3400-2550, 1696, 1323, 1167, 1130, 1119, 1107, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}_3$: C, 56.92; H, 3.93. Found: C, 56.98; H, 3.73.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 6.931 g (19.32ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 4.04 ml (29.0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5.85 g (21.3ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 6.120 g 収率 89%

mp 159-160°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.24-2.40 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1167, 1138, 1109, 1096, 1067 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 57.40; H, 3.68; N, 3.94. Found: C, 57.41; H, 3.58; N, 3.85.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-

[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.902 g (16.59ミリモル)と水酸化ナトリウム 2.65 g (66.4ミリモル)をエタノール 40 ml - 水 2.5 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.902 g 収率 90 %

mp 103-105°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.41 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 13.5 Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.9 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3150-2760, 1329, 1165, 1130, 1115, 1069, 1042, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$: C, 58.28; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.03; H, 4.72; N, 4.16.

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.525ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52ミリモル)をアセドニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.216 g 収率 82 %

mp 203-204°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.3 Hz), 4.66-4.81 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 9.9 Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.1 Hz), 7.33-7.57 (11H, m), 7.71 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3343, 1638, 1620, 1601, 1534, 1327, 1159, 1125, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.42; H, 3.98; N, 2.61.

【0327】実施例 195

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(3-フラニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フランカルボン酸 (25.5 g, 227ミリモル)のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (40.5 g, 250ミリモル)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (35.8 g, 125ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml)を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(3-フラニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (42 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 58.76; H, 5.59. Found: C, 58.90; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.78 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.37 (1/10H, s), 6.57 (1/10H, s), 6.79 (9/10H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.90 (1/10H, s), 8.11 (9/10H, s).

2) 3-(3-フラニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 110ミリモル)の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 4.4 g, 110ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (26.2 g, 110ミリモル)の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (28.8 g, 77%) を得た。

mp 55-56°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 60.00; H, 4.44

Found: C, 59.89; H, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.06-4.24 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, s).

3) 塩化亜鉛 (16.0 g, 117ミリモル)のジエチルエーテル (250 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.9 g, 235ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20 g, 58.

8ミリモルのジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(19.7g, 98%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1728.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇F₃O₄: C, 59.65; H, 5.01

Found: C, 59.35; H, 5.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.86-3.14 (3H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.40 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.60 (4H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(19.0g, 55.5ミリモルのメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(55.5ml, 111ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(15.1g, 86%)を得た。

mp 104-105°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₃F₃O₄: C, 57.33; H, 4.17

Found: C, 57.42; H, 4.15.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.20 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.39 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(10.0g, 31.8ミリモルのテトラヒドロフラン(250ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(7.5ml, 35.0ミリモル)とトリエチルアミン(6.7ml, 47.7ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(3-フラニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(8.25g, 83%)を得た。

mp 111-112°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1759.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₂F₃NO₃: C, 57.88; H, 3.89; N, 4.50

Found: C, 57.94; H, 3.97; N, 4.38.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48-2.72 (2H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48-7.62 (4H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(3-フラニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(7.0g, 22.5ミリモルのエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(14.0ml, 112.5ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(5.54g, 86%)を得た。

mp 91-92°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1572, 1500, 1331.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄F₃NO₂: C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91

Found: C, 58.91; H, 5.08; N, 4.78.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.0, 3.6 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.44 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.75ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(333mg, 1.75ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(504mg, 2.63ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(268mg, 1.75ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(573mg, 71%)を得た。

mp 206-207°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1626, 1601, 1537, 1329.Anal. Calcd for C₂₅H₁₉F₄NO₃: C, 65.64; H, 4.19; N, 3.06

Found: C, 65.49; H, 4.37; N, 2.91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 14.2, 4.2 Hz), 3.24 (1H, br s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.51 (1H, s), 6.92-7.08 (1H, m), 7.12-7.24 (1H, m), 7.30-7.62 (8H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0328】実施例196

N-((1RS, 2SR)-2-(3-フラン)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラン)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500mg, 1.75ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロリド (390ml, 2.63ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (650mg, 89%) を得た。

mp 134-135°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1520.Anal. Calcd for C₂₃H₂₂F₃NO₃: C, 66.18; H, 5.31; N, 3.36

Found: C, 66.18; H, 5.40; N, 3.22.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.64-2.92 (4H, m), 3.08-3.36 (1H, m), 4.26-4.44 (1H, m), 4.75 (1H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.06-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0329】実施例197

N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 10.12g (62.24ミリモル) のテトラヒドロフラン 80ml 溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール 11.1g (68.5ミリモル) を室温に加え、そのまま6時間撹拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 9.81g (34.2ミリモル) を室温に加え、60°Cで3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水

で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。暗赤色液体 収量13.89g 収率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (neat) 1738, 1667, 1418, 1329, 1215, 1017 cm⁻¹

2) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 13.57g (58.32ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 100ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2.33g (58.3ミリモル) を加え、そのまま0.5時間撹拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド 13.9g (58.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン 20ml 溶液を室温に加え、室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量18.30g 収率80%

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1721, 1659, 1418, 1329, 1285, 1236, 1155, 1119, 1071 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄ClF₃O₃S: C, 52.25; H, 3.61. Found: C, 52.22; H, 3.42.

3) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 6.47g (47.5ミリモル) をジエチルエーテル 100ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.59g (94.9ミリモル) を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 9.272g (23.73ミリモル) のジエチルエーテル 50ml 溶液を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解し

た後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1－3／1）、目的物を得た。無色液体 収量9.093 g 収率98%
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.99 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.96-3.16 (4H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.15 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 3459, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1020 cm⁻¹

4) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 8.878 g (22.60ミリモルのメタノール30ml-テトラヒドロフラン30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液45.2ml

(45.2ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量7.092 g 収率86%

mp 150-151°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.06-3.15 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3382, 3050-2650, 1698, 1333, 1159, 1130, 1111, 1071, 802 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₅H₁₂ClF₃O₃S: C, 49.39; H, 3.32. Found: C, 49.40; H, 3.29.

5) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 6.918 g (18.97ミリモルのテトラヒドロフラン80ml溶液にトリエチルアミン3.97ml (28.4ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 7.4 g (20.9ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－1／1）、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量5.985 g 収率87%

mp 127-128°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.54-2.75 (2H, m), 4.25 (1H, ddd, 4.7 Hz, 8.0 Hz, 10.1 Hz), 5.10 (1H, br s), 5.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1159, 1127, 10

69 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₅H₁₁ClF₃NO₂S: C, 49.80; H, 3.06; N, 3.87. Found: C, 49.77; H, 2.95; N, 3.65.

6) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 2.951 g (8.157ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.31 g (32.6ミリモル)をエタノール30ml-水 1.5ml中で、7時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-酢酸エチル）、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.318 g 収率48%

mp 86-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.49 (1H, d, J = 9.7 Hz, 13.7 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.7 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3100-2700, 1327, 1163, 1117, 1069, 1038, 802 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃ClF₃NOS: C, 50.08; H, 3.90; N, 4.17. Found: C, 49.99; H, 3.92; N, 4.11.

7) N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168 g (0.500ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.50ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.186 g 収率73%

mp 201-203°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.6 Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07

(1H, dd, J = 7.9 Hz, 10.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.0 Hz), 7.39-7.64 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3275, 1644, 1626, 1537, 1325, 1167, 1121, 1069, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_4\text{NO}_2\text{S}$: C, 59.12; H, 3.57; N, 2.76. Found: C, 59.05; H, 3.47; N, 2.49.

【0330】実施例198

N-[(1RS, 2RS) -2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2RS) -2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.235 g (0.700ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.13 g (0.700ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.700ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.700ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.298 g 収率 84%

mp 184-185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.94-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.25 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 4.15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.84 (2H, s), 7.00-7.21 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1526, 1327, 1161, 1125, 1069 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}$: C, 61.72; H, 4.58; N, 2.77. Found: C, 61.57; H, 4.35; N, 2.71.

【0331】実施例199

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-ビリジル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート 1) 4-ビリジンカルボン酸 (50.0 g, 406ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (72.5 g, 447ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (82.9 g, 487ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) を加え、更に水層のpHが7になるまでクエン酸を

加えた。反応液を酢酸エチル (400 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄後、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ビリジル)プロピオン酸エチル (13.3 g, 17%) を得た。

mp 60-61°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1699, 1651, 1634, 1595, 1553.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25

Found: C, 62.17; H, 5.86; N, 7.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (18H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.77 (6H, s), 7.61 (12H, d, J = 4.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.71 (12H, d, J = 4.8 Hz), 8.83 (2H, d, J = 4.8 Hz), 12.44 (6H, s).

2) 3-オキソ-3-(4-ビリジル)プロピオン酸エチル (13.9 g, 72.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 2.88 g, 72.0ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (17.2 g, 72.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ビリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.9 g, 43%) を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1699.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.61; H, 4.44; N, 3.93.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 8.76-8.88 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (8.14 g, 59.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.53 g, 120ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-ビリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)

フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.5g, 29.9ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に飽和重曹水をpHが8になるまで加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.52g, 90%)を得た。

mp 78-80°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1630, 1618.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.58 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.21 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 8.59 (2H, d, J = 6.2 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.36g, 26.5ミリモル)のメタノール(40ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(26ml, 52ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを6に調整し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 90%)を得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1725.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3.10-3.24 (3H, m), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.6 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 24.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.6ml, 21.3ミリモル)とトリエチルアミン(6.76ml, 48.4ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製しジイソプロピルエーテル-ヘキサンか

ら再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.50g, 58%)を得た。

mp 212-213°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1609.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₃F₃N₂O₂: C, 59.63; H, 4.07; N, 8.69

Found: C, 59.71; H, 3.99; N, 8.56.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.48 (2H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (2H, d, J = 6.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(500mg, 1.55ミリモル)のアセトニトリル(5ml)溶液に二炭酸ジ-*n*-ブチル(406mg, 1.86ミリモル)およびジメチルアミノピリジン(19.6mg, 0.16ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(571mg, 87%)を得た。

mp 166-168°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1821, 1726.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₁F₃N₂O₄: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.63

Found: C, 59.65; H, 5.05; N, 6.34.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, J = 14.2, 8.0 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.54 (2H, d, J = 6.0 Hz).

7) (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(500mg, 1.18ミリモル)のメタノール溶液(2.8ml, 1.40ミリモル)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(391mg, 83%)を得た。

mp 198-200°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1605, 1528.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (9H, s), 2.72-2.82 (2H, m), 3.61 (1H, brs), 4.11 (1H, brs), 4.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.99 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.0 Hz).

【0332】実施例200

4-フルオロ-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(300mg, 0.76ミリモル)にトリフルオロ酢酸(3ml)を加え、室温で10分撹拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(135mg, 60%)を得た。

mp 97-98°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1603, 1418.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.62 (2H, d, J = 6.0 Hz).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(70mg, 0.24ミリモル)のアセトニトリル(5ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(45mg, 0.24ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(68mg, 0.35ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(36mg, 0.24ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて、表題化合物(55mg, 50%)を得た。

mp 239-243°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1620, 1603.¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 4.70-4.

92 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 7.00-7.60 (13H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50-8.62 (2H, m).

【0333】実施例201

1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸(10g, 63.5ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(11.3g, 69.8ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩(10g, 34.9ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9.28g, 64%)を褐色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1694, 1628, 1584.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H×3/5, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H×2/5, t, J = 7.0 Hz), 3.88 (2H×3/5, s), 4.04-4.24 (2H, m), 5.58 (1H×2/5, s), 7.29 (1H×2/5, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H×3/5, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H×2/5, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.11 (1H×3/5, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.66 (1H×2/5, d, J = 2.6 Hz), 8.81 (1H×3/5, d, J = 2.6 Hz).

2) 3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9.0g, 39.5ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.58g, 39.5ミリモル)を氷冷下に加え、室温で2時間撹拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(9.45g, 39.5ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1)で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(14.2g, 93%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1694, 1582.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz)

z), 8.16-8.24 (1H, m), 8.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).
 3) 塩化亜鉛 (9.89 g, 72.6 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.49 g, 145 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14 g, 36.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.32 g, 66%) を無色油状物として得た。
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1618, 1588, 1568.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92-3.18 (3H, m), 3.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.04-5.12 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.0 g, 23.2 ミリモル) のメタノール (23 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (23.2 ml, 46.4 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え pH を 8 に調整し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.4 g, 89%) を得た。

mp 145-146°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1591, 1464.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{ClF}_3$: C, 53.42; H, 3.64; N, 3.89

Found: C, 53.48; H, 3.93; N, 3.66.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.20 (3H, m), 5.11 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0 g, 13.1 ミリモル) のメタノール (13 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13.1 ml, 26.2 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え pH を 8 に調整し、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (4.5 g, 89%) を得た。

6) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0 g, 13.1 ミリモル) のメタノール (13 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3 ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 20.9 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.29 g, 87%) を得た。

mp 176-177°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1590, 1568.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_3$: C, 53.87; H, 3.39; N, 7.85

Found: C, 53.86; H, 3.57; N, 7.66.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.50 (2H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, brs), 5.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (500 mg, 1.40 ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (367 mg, 1.68 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (17 mg, 0.14 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.19 g, 93%) を得た。

mp 170-174°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1723, 1464, 1362.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClF}_3$: C, 55.21; H, 4.41; N, 6.13

Found: C, 55.44; H, 4.28; N, 6.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 5.2$ Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

7) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジ

ル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (600 mg, 1.31 ミリモル) のメタノール (3.1 ml) に 0.5 N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.1 ml, 1.55 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (321 mg, 57%) を得た。

mp 157-158°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1618, 1588, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.4 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0334】実施例 202

N-((1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (880 mg, 2.04 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を 0°C で加え、10 分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルジイソプロピルエーテルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (602 mg, 89%) を得た。

mp 103-104°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1588, 1568, 1460.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OClF}_3$: C, 54.47; H, 4.27; N, 8.47

Found: C, 54.57; H, 4.19; N, 8.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.30-3.44 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に 4-フルオロ

ナフタレンカルボン酸 (144 mg, 0.76 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (218 mg, 1.14 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (116 mg, 0.76 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (324 mg, 85%) を得た。

mp 188-189°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1534, 1462.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.66;

H, 3.86; N, 5.53

Found: C, 61.56; H, 3.91; N, 5.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.04 (1H, brs), 4.68-4.84 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.20 (2H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0335】実施例 203

N-((1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパノアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリモル) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (168 ml, 1.13 ミリモル) および飽和重曹水 (10 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (302 mg, 86%) を得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1541, 1456.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_3$: C, 62.27; H, 4.79; N, 6.05

Found: C, 62.44; H, 4.96; N, 6.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.50 (2H, m), 2.60-2.92 (4H, m), 3.90 (1H, s), 4.24-4.40 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.40 (8H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0336】実施例 204

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリ

フルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸(10 g, 63.5ミリモル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール(11.3 g, 69.8ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩(10 g, 34.9ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(7.96 g, 55%)を褐色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1713, 1651, 1645.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₀NO₃Cl: C, 52.76; H, 4.43; N, 6.15

Found: C, 52.63; H, 4.55; N, 6.02.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 4.15 (2H×2/3, s), 4.14-4.32 (2H, m), 6.35 (1H×1/3, s), 7.37 (1H×1/3, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H×2/3, d, J = 7.0 Hz), 7.70-8.02 (2H, m), 12.31 (1H×1/3, s).

2) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(7.6 g, 33.4ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.34 g, 33.4ミリモル)を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド(7.98 g, 33.4ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(200 ml)の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(13.0 g, 100%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1732, 1709, 1576, 1563.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.02-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.6 Hz).

3) 塩化亜鉛(9.0 g, 66.15ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5.0 g, 132ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を調製した。3-(6-クロロ-2-ピ

リジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(12.7 g, 33.1ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に、-20℃にて先に調製した水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液をゆっくり滴下した。反応液を-20℃にて30分攪拌後、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.1 g, 32%, (2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=1:1, crude)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95-1.10 (3H, m), 2.80-3.40 (3H, m), 3.82-4.08 (2H, m), 4.78 (1H×1/2, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.08 (1H×1/2, t, J = 5.0 Hz), 7.10-7.70 (7H, m).

4) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.1 g, 10.7ミリモル)のメタノール(20 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(10.7 ml, 21.4ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを8に調整し、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.3 g, 86%, (2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=1:1)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.60 (1H, m), 2.80-3.30 (2H, m), 4.73 (1H×1/2, d, J = 7.4 Hz), 5.30 (1H×1/2, s), 6.64-7.40 (7H, m).

5) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.1 g, 8.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、ジフェニルホスホリアルジド(2.0 ml, 9.5ミリモル)とトリエチルアミン(1.8 ml, 12.9ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(150 ml)を加えて酢酸エチル(150 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(1.18 g, 38%, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体=3:2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H×3/5, dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz), 2.62 (1H×3/5, dd, $J = 13.4, 3.8$ Hz), 3.05 (1H×2/5, dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz), 3.36 (1H×2/5, d, $J = 13.4, 4.4$ Hz), 4.16-4.30 (1H×2/5, m), 4.40-4.56 (1H×3/5, m), 5.19 (1H×3/5, s), 5.29 (1H×2/5, d, $J = 5.0$ Hz), 5.37 (1H×2/5, s), 5.83 (1H×3/5, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.82 (7H, m).

6) 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.08 g, 1.40 ミリモル, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体=3:2) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル (793 mg, 3.63 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (37 mg, 0.30 ミリモル) を加え、室温で30分撹拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (300 mg, 22%) を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1817, 1726, 1566.

mp 125-126°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 3.24 (1H, dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

さらにヘキサン:酢酸エチル=1:1で溶出して、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (735 mg, 53%) を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1823, 1726, 1566.

mp 166-167°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 14.0, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.0, 5.4$ Hz), 5.02-5.16 (1H, m), 5.66 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フ

ェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (677 mg, 1.46 ミリモル) のメタノール (3.5 ml) に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.5 ml, 1.75 ミリモル) を氷冷下加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (550 mg, 57%) を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1530.

mp 159-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz), 4.12-4.30 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.90-5.10 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

【0337】実施例205

N-(4RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフトレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (500 mg, 1.16 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を0°Cで加え、10分撹拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (302 mg, 79%) を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1757, 1586, 1563.

mp 89-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.44-3.58 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.16-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.62-7.74 (1H, m).

2) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に4-フルオロナフトレンカルボン酸 (144 mg, 0.76 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (218 mg, 1.14 ミ

リモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (116 mg, 0.76 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (267 mg, 70%) を得た。

mp 225-226°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1639, 1624.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.83 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.0, 9.6 Hz), 4.74 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0338】実施例206

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (237 mg, 0.52 ミリモル) のメタノール (1.25 ml) 溶液に 0.5N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (1.25 ml, 0.62 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (150 mg, 67%) を得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1694, 1505.

mp 134-135°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (9H, s), 3.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.62-4.90 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.52 (2H, m), 7.56-7.72 (3H, m).

【0339】実施例207

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フェノキシ安息香酸 (13.5 g, 63.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.2 g, 69.3 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10

g, 34.8 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (17.9 g, 100%) を褐色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1694, 1582, 1489, 1439.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆O₄ · 0.1H₂O: C, 71.37; H, 5.70

Found: C, 71.11; H, 5.89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 3.95 (2H × 4/5, s), 4.12-4.30 (2H, m), 5.62 (1H × 1/5, s), 7.02 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.04-7.30 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (15 g, 52.8 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 2.11 g, 52.8 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分撹拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (12.6 g, 52.8 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 4 時間撹拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.4 g, 66%) を得た。

mp 77-78°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1694, 1582, 1489, 1437.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₁F₃O₄: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.92; H, 4.89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.10-7.70 (11H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.39 g, 54.2 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.11 g, 108.5 ミリモル) を加えて室温で 30 分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10 g, 25.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分撹拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (20

0 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(12.0 g, 100%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1713, 1584, 1487, 1447.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₃F₃O₄: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.46; H, 5.20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.12 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.98-5.08 (1H, m), 6.90-7.40 (11H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.8 g, 26.6ミリモル)のメタノール(40 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(26.6 ml, 53.2ミリモル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(9.0 g, 81%)を得た。

mp 128-129°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1586, 1489, 1447.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₃O₄: C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.41; H, 4.58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.86-3.14 (3H, m), 5.10 (1H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.02-7.22 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.0 g, 16.8ミリモル)のテトラヒドロフラン(180 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.0 ml, 18.5ミリモル)とトリエチルアミン(3.5 ml, 25.2ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジ

ン-2-オン(6.40 g, 92%)を得た。

mp 110-111°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1617, 1586, 1489.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₃NO₃: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.78; H, 4.25; N, 3.14.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.50 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.9-6.7.04 (4H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(6.0 g, 14.5ミリモル)のエタノール(100 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(9.0 ml, 72ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300 ml)で希釈し、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(4.21 g, 75%)を無色油状物として得た。また一部を塩酸塩としてエタノール-エーテルから再結晶し、元素分析値を測定した。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1584, 1489, 1443, 1418.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁ClF₃NO₂·0.2H₂O: C, 61.82; H, 5.04; N, 3.28

Found: C, 61.83; H, 5.26; N, 3.24.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 14.0, 2.8 Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.42 (5H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400 mg, 1.03ミリモル)のアセトニトリル(30 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(196 mg, 1.03ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(247 mg, 1.55ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(158 mg, 1.03ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(446 mg, 77%)を得た。

mp 184-185°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1537, 1489.

Anal. Calcd for C₃₂H₂₅F₄NO₃: C, 70.83; H, 4.50; N, 4.67

2.50

Found: C, 70.65; H, 4.56; N, 2.44.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.76-4.94 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.95-7.50 (14H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0340】実施例208

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.03ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロリド (230ml, 1.55ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (472mg, 88%) を得た。

mp 134-135°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1645, 1584, 1489, 1445.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.50; H, 5.47; N, 2.43.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.58-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.20 (10H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0341】実施例209

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-フェノキシ安息香酸 (10.4g, 48.7ミリモル) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (8.68g, 53.6ミリモル) を加え、室温で30分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (7.67g, 26.8ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50ml) および水 (50ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)

で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12.9g, 93%) を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 71.82; H, 5.67

Found: C, 71.63; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.38 (3H, m), 3.95 (2H \times 5/6, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.60 (1H \times 1/6, s), 6.94-7.12 (4H, m), 7.12-7.28 (1H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.72-7.80 (2H \times 1/6, m), 7.88-8.00 (2H \times 5/6, m).

2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12g, 42.2ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (80ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.69g, 42.2ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (10.1g, 42.2ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を水 (200ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14.0g, 75%) を得た。

mp 67-68°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.88; H, 4.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.39g, 54.2ミリモル) のジエチルエーテル (150ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.11g, 108.5ミリモル) を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12g, 27.1ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (300ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェ

ニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.9g, 99%)を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1618, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₃F₃O₄: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.40; H, 5.04.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.85 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.94-7.04 (4H, m), 7.04-7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.5g, 25.9ミリモルのメタノール(40ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(25.9ml, 51.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(9.65g, 90%)を得た。

mp 140-141°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1715, 1590, 1489.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₃O₄: C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.36; H, 4.49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.92-7.04 (4H, m), 7.04-7.30 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.0g, 16.8ミリモルのテトラヒドロフラン(180ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.0ml, 18.5ミリモル)とトリエチルアミン(3.5ml, 25.2ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(6.40g, 92%)を得た。

mp 162-163°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1617, 1591, 1508, 1489.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₃NO₃: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.94; H, 4.17; N, 3.39.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.50 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.22-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(6.0g, 14.5ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(9.0ml, 72ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(5.03g, 90%)を得た。

mp 114-115°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₀F₃NO₂: C, 68.21; H, 5.20; N, 3.62

Found: C, 68.12; H, 5.27; N, 3.58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.24-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.22-7.42 (6H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.03ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(196mg, 1.03ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(297mg, 1.55ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(158mg, 1.03ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(520mg, 90%)を得た。

mp 205-210°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1626, 1599, 1510.

Anal. Calcd for C₃₃H₂₅F₄NO₃: C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.59; H, 4.50; N, 2.57.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.06-3.24 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96-

7.20 (7H, m), 7.30-7.68 (11H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0342】実施例210

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (206 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (268 mg, 90%) を得た。

mp 191-192°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1590, 1507, 1489, 1327.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 3.4 Hz), 3.42 (1H, brs), 4.64-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.80 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.80-5.96 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0343】実施例211

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロリド (230 ml, 1.55ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (416 mg, 78%) を得た。

mp 133-134°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₈F₃NO₃: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.84; H, 5.26; N, 2.69.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.42 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.04 (4H, m), 7.06-7.40 (7H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0344】実施例212

N-((1RS, 2SR)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-トリフルオロメチルアセトフェノン (57.8 g, 0.307モル) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60%油性, 0.63モル) を少量ずつ加えた。徐々に発熱するので、水冷し、その後室温で2時間撹拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (300 ml) で希釈した後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1-5:1) で精製して、3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル (71.2 g, 89%) を得た。

IR_{max}^{Nu} cm⁻¹: 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H × 0.62, t, J = 7.8 Hz, keto), 1.37 (3H × 0.38, t, J = 7.8 Hz, enol), 4.04 (2H × 0.62, s, keto), 4.25 (2H × 0.62, q, J = 7.8 Hz, keto), 4.31 (2H × 0.38, q, J = 7.8 Hz, enol), 5.75 (1H × 0.38, s, enol), 7.28 (1H × 0.62, s, keto), 7.70 (2H × 0.38, d, J = 8.0 Hz, enol), 7.78 (2H × 0.62, d, J = 8.0 Hz, keto), 7.90 (2H × 0.38, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (2H × 0.62, d, J = 8.0 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル (38.2 g, 0.147モル) と4-フルオロベンジルブロミド (25 g, 0.13モル)、炭酸カリウム (36.6 g, 0.26モル)、アセトニトリル (500 ml) の混合液を60°Cで3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500, 200 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1-10:1, ヘキサン: トルエン = 1:1) で精製し、冷ヘキサンから結晶化させて、2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (29.5 g, 55%) を

得た。

mp 52-53°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723, 1692, 1514, 1323, 1231, 1130, 1067, 853, 824.

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

計算値: C, 61.96; H, 4.38

実測値: C, 61.97; H, 4.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.88-8.03 (2H, m), 7.12-7.32 (2H, m), 7.71 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

3) 塩化亜鉛 (21.54 g, 158ミリモル) のエーテル (500 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11.96 g, 316ミリモル) を加え、室温で30分攪拌し、析出した食塩をろ過した。ろ液の中に2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 79ミリモル) のエーテル (200 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.51; H, 4.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.80-3.06 (3H, m), 3.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.11 (1H, brs), 6.84-7.06 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (27.5 g, 74.3ミリモル) のメタノール (300 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml, 150ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (180 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (22.45 g, 88%) を得た。

mp 120-121°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.56; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.10 (3H, m), 5.16 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.82-7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (21.0 g, 61.35ミリモル) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (14.5 ml, 67.5ミリモル) およびトリエチルアミン (12.9 ml, 92ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (19.24 g, 92%) を得た。

mp 160-161°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.01; H, 3.99; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.34 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.11 (1H, s), 5.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.97 (4H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

6) (4RS, 5SR)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (18 g, 53.1ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (19.9 ml, 159ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (14.1 g, 85%) を得た。

mp 130-131°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1601, 1588.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.23; H, 4.72; N, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.90-7.16 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモルの酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (614 mg, 91%) を得た。

mp 207-208°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.21; H, 4.46; N, 2.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (1H, dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.39 (1H, s), 4.72-4.90 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04-7.60 (12H, m), 7.70-7.92 (3H, m).

【0345】実施例213

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (430 mg, 62%) を得た。

mp 235-236°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1605, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.59; H, 4.25; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 3.75 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.40-7.80 (7H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0346】実施例214

N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (550 mg, 90%) を得た。

mp 220-221°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1510, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.07; H, 5.85; N, 3.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04-1.40 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.10 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz), 4.34-4.50 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 5.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0347】実施例215

N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物

物 (450 mg, 68%) を得た。

mp 155-156°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1537, 1510.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.98; H, 5.68; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86-7.14 (6H, m), 7.16-7.34 (3H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0348】実施例216

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)トルエン (7.43 ml, 44 ミリモル) の四塩化炭素 (30 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (7.83 g, 44 ミリモル) と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.2 g) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を冷却した後、不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンを得た。3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.07 g, 40 ミリモル) をジメトキシエタン (100 ml) に溶解し、氷冷水素化ナトリウム (1.6 g, 60% 油性, 40 ミリモル) を加えて 1 時間撹拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 時間撹拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-4:1) で精製し、ヘキサンから結晶化させて、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (7.85 g, 45%) を得た。

mp 60-61°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1723, 1684, 1590, 1325, 1275, 1231, 1200, 1134, 1096.

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{O}_4$ として、計算値: C, 55.50; H, 3.96、実測値: C, 55.55; H, 3.83

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.55

(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1$ Hz, 2.2 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

2) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

無水塩化亜鉛 (4.09 g, 30 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ほう素ナトリウム (2.53 g, 60 ミリモル) を少量ずつ加えて、2 時間撹拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷し、これに 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 15 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間撹拌した後、再び氷冷し、1 規定塩酸で反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-3:1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 99%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1723, 1489, 1302, 1277, 1198, 1123, 1094.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, br), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1$ Hz, 2.3 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.45 g, 14.8 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.8 ml, 29.6 ミリモル) を加えて室温で 4 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39 g, 89%) を得た。

mp 88-90°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1489, 1277, 1206, 1127.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{O}_4$ として、計算値: C, 53.15; H, 3.7

2、実測値:C, 53.26; H, 3.87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.6 Hz), 6.90-7.15 (4H, m), 7.20-7.35 (4H, m).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39g, 13.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.70ml, 17.2ミリモル) とトリエチルアミン (2.59ml, 18.6ミリモル) を加えて室温で1時間撹拌した。その後、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.65g, 87%) を得た。

mp 134-135°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3243, 1740, 1489, 1447, 1343, 1273, 1238, 1198, 1125, 1088.

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ として、計算値: C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47、実測値: C, 53.56; H, 3.28; N, 3.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18-2.40 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 54.8 Hz, 2.6 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.20-7.50 (5H, m).

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.35g, 10.8ミリモル) のエタノール (20ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.39ml, 43.1ミリモル) を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (3.61g, 89%) を得た。

mp 96-97°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1588, 1489, 1308, 1196, 1119.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ として、計算値: C, 54.05; H, 4.27; N, 3.71、実測値: C, 54.08; H, 4.34; N, 3.75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 3.2 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0 Hz, 2.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.280g (0.741ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14g (0.74ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.11g (0.74ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14g (0.74ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.373g 収率 92%

mp 182-183°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 3.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.95-7.18 (6H, m), 7.31-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3270, 2940, 1640, 1537, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}_3$: C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56. Found: C, 63.51; H, 4.69; N, 2.52.

【0349】実施例217

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7.8g, 37.5ミリモル) の四塩化炭素 (80ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (7.3

3 g, 41.2ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (300 mg, 1.87ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブromotoluenes を調製した。3-(4-フェノキシフェニル)-3-オキシプロピオン酸エチル (10.7 g, 37.5ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.50 g, 37.5ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブromotoluenes の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-オキシ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.92 g, 54%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.90-7.48 (11H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682, 1605, 1586, 1505, 1489, 1449, 1420.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 62.98; H, 4.59.

Found: C, 62.84; H, 4.46.

2) 塩化亜鉛 (5.34 g, 39.2ミリモル) のジエチルエーテル (120 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.97 g, 78.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-オキシ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.61 g, 19.6ミリモル) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.50 g, 67%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90-

3.10 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.92-7.42 (13H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_5$: C, 63.41; H, 4.91.

Found: C, 63.32; H, 4.97.

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.14 g, 12.5ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.5 ml, 25.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (4.51 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.87 (1H, t, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.40 (13H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1711, 1613, 1590, 1508, 1489.

mp 109-110°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_5$: C, 62.07; H, 4.34.

Found: C, 62.09; H, 4.42.

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (4.3 g, 10.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (2.52 ml, 11.7ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-(フェニルオキシ) フェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.92 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.44 (2H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 5.08 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86-7.20 (8H, m).

7.22-7.42 (5H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1612, 1590, 1508, 1489.

mp 90-91°C

Anal. Calcd for C₂₄H₁₉F₄NO₄: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.54; H, 4.05; N, 3.04.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.7g, 8.02ミリモルのエタノール(10ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml, 40ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(3.05g, 87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-2.00 (2H, br), 2.41 (1H, d, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.22-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.98-7.18 (8H, m), 7.28-7.42 (5H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 85-86°C

Anal. Calcd for C₂₃H₂₁F₄NO₃: C, 63.44; H, 4.86; N, 3.22

Found: C, 63.44; H, 4.76; N, 3.22.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(16ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(130mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(106mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(285mg, 68%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.8 (1H, dd, J = 14.8, 10.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.53 (1

H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.02 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (12H, m), 7.22-7.48 (4H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 95-96°C

【0350】実施例218

N-(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-フルオロアセトフェノン(13.8g, 100ミリモル)のN, N-ジメチルアセトアミド(100ml)溶液に4-クロロ-3-エチルフェノール(15.6g, 100ミリモル)および炭酸カリウム(16.6g, 120ミリモル)を加え、10時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)アセトフェノン(24.2g, 88%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1595, 1574, 1503, 1472.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅ClO₂: C, 69.95; H, 5.50

Found: C, 69.93; H, 5.65

2) 4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)アセトフェノン(24.2g, 88.2ミリモル)の炭酸ジエチル(100ml)溶液にエタノール(0.3ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性, 7.06g, 176ミリモル)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水(300ml)を加え酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1-5:1)で精製し3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキサプロピオン酸エチル(29.3g, 96%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.20 (6H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.95 (2H×7/8, s), 4.14-4.30 (2H, m), 5.60 (1H×1/8, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.92-7.04 (3H,

m), 7.32 (1H×1/8, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H×7/8, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H×1/8, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (2H×7/8, d, J = 9.2 Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472, 1410.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{ClO}_4$: C, 65.80; H, 5.52
Found: C, 65.98; H, 5.53.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (6.0 g, 28.8ミリモル) の四塩化炭素 (60 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (5.65 g, 31.7ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (237 mg, 1.44ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 28.8ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.15 g, 28.8ミリモル) を水冷下加え、室温で 30分攪拌した。反応液の中に先に調製した 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.26 g, 58%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 6.90-7.38 (8H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{O}_5$: C, 60.82; H, 4.56
Found: C, 60.79; H, 4.38.

4) 塩化亜鉛 (4.44 g, 32.6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.46 g, 65.1ミリモル) を加えて室温で 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオ

ン酸エチル (9.0 g, 16.3ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.79 g, 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.90-3.10 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.93 (1H, brs), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.82-7.10 (6H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1611, 1588, 1507, 1474.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_4\text{O}_5$: C, 60.60; H, 4.90
Found: C, 60.53; H, 4.90.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.6 g, 11.9ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.9 ml, 23.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.28 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 7.20-7.40 (4H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1611, 1599, 1507, 1472.

mp 75-76°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{O}_5$: C, 59.27; H, 4.40
Found: C, 59.22; H, 4.43.

6) (2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチ

ル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.18 g, 9.83 ミリモル) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.33 ml, 10.8 ミリモル) とトリエチルアミン (2.06 ml, 14.8 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.56 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.20-2.44 (2H, m), 2.73 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.18-4.32 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz), 6.88-7.20 (5H, m), 7.22-7.44 (5H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1612, 1588, 1508, 1472.

mp 100-101°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: C, 59.61; H, 4.23; N, 2.67

Found: C, 59.67; H, 4.27; N, 2.76.

7) (4RS, 5SR)-5-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.3 g, 8.21 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.13 ml, 41.1 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)-1-プロパノール (3.64 g, 89%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.72 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz), 6.88-7.18 (6H, m), 7.28-7.40 (4H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1586, 1505, 1472, 1412.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 60.31; H, 4.86;

N, 32.81

Found: C, 60.31; H, 5.18; N, 2.85.

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.60 ミリモル) のアセトニトリル (16 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (114 mg, 0.60 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (174 mg, 0.91 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (92 mg, 0.60 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (318 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.50-3.90 (1H, br), 4.60-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.60-6.22 (4H, m), 6.77 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 6.84-7.20 (9H, m), 7.28 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1613, 1588, 1505, 1472, 1453.

mp 116-117°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: C, 66.51; H, 5.13; N, 2.10

Found: C, 66.22; H, 5.24; N, 2.25.

【0351】実施例 219

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート
1) 2-アミノ-4-メチルピリジン (100 g, 925 ミリモル) の 4.2% テトラフルオロほう酸 (400 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (64 g, 927 ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が 10°C を超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を 45°C で 30 分攪拌後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632 ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を 80°C まで加熱し、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を 200 ml になるまで濃縮

し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸(19.8g, 32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3100, 1730, 1620.

mp 258-260°C

Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_5\text{FNO}_2$: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.77; H, 2.80; N, 10.04.

2) 2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸(10g, 70.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(12.7g, 78.0ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩(11.2g, 39.0ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、ヘキサンから再結晶させて3-(2-フルオロ-4-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(7.32g, 49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.98 (2H \times 1/5, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.76 (1H \times 4/5, s), 7.26 (1H \times 4/5, s), 7.40 (1H \times 1/5, s), 7.50 (1H \times 4/5, d, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (1H \times 1/5, d, $J = 7.4$ Hz), 8.32 (1H \times 4/5, d, $J = 7.0$ Hz), 8.43 (1H \times 1/5, d, $J = 7.0$ Hz), 12.44 (1H \times 4/5, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1705, 1651, 1607, 1563.

mp 66-67°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.92; H, 4.69; N, 6.82.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(3.80g, 18.2ミリモル)の四塩化炭素(50ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(3.54g, 19.9ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(136mg, 0.83ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル(3.5g, 16.6ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(35ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 0.66g, 16.6ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(5m

l)溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水(100ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1)で精製し、3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.78g, 69%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.4-4.56 (1H, m), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.38 (5H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1703, 1607, 1588, 1566.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.44; H, 3.76; N, 3.55.

4) 塩化亜鉛(3.12g, 22.9ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.74g, 45.8ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.78g, 11.5ミリモル)のジエチルエーテル(30ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(100ml)を加え、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル((2R S, 3R S)体:(2R S, 3S R)体=9:1, 4.05g, 84%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.06 (3H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.54 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.77 (1H \times 1/10, dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz), 5.13 (1H \times 9/10, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1615, 1588, 1572, 1487.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.37; H, 4.39; N, 3.35.

5) (2R S, 3R S)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.8g, 9.06ミリモル, (2R

S, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体=9:1) のメタノール (20 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.1 ml, 18.2 ミリモル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.14 g, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.74-2.92 (1H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1615, 1588, 1570.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.20; H, 3.51; N, 3.58.

6) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.0 g, 5.11 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.21 ml, 5.62 ミリモル) とトリエチルアミン (1.07 ml, 7.67 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.36 g, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (1H, dd, $J = 14.0, 10.2$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 6.90-7.40 (6H, m), 8.30 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1771, 1615, 1588, 1574, 1489.

mp 118-119°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.70; H, 3.20; N, 7.20.

7) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロピリジン-

4-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.25 g, 3.22 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.84 g, 3.86 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (39 mg, 0.32 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.41 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz), 4.82-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.98-7.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1726, 1615, 1588, 1574, 1489, 1416.

mp 113-114°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.10; H, 4.21; N, 5.72.

8) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.30 g, 2.66 ミリモル) のメタノール (7 ml) 溶液に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (6.39 ml, 3.19 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.08 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.82-4.10 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (1H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.12 (4H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1752, 1694, 1615, 1570, 1512, 1489, 1449, 1412.

mp 143-144°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 54.55; H, 5.01;

N, 6.06

Found: C, 54.32; H, 4.86; N, 6.07.

【0352】実施例220

N-(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート (0.8 g, 1.73ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (0.59 g, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.32-3.48 (1H, m), 4.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (6H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1588, 1568, 1487, 1449, 1410.

mp 119-120°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₅N₂O₂: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 52.91; H, 4.08; N, 7.60.

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.83ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (156 mg, 0.83ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (238 mg, 1.24ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (127 mg, 0.83ミリモル) を加えて室温で overnight 攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (347 mg, 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.40-

4.70 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.89 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.10 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.92-7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1615, 1588, 1570, 1516, 1449, 1412.

mp 159-160°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₅N₂O₃ · 0.2H₂O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.64; H, 4.80; N, 5.37.

【0353】実施例221

1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート 1) 2-アミノ-6-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (291 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632ミリモル) の水 (1, 2L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g) を加え、4時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200 ml になるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (5.84 g, 14%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, s), 8.00-8.30 (1H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3100, 1730, 1620.

mp 248-250°C

Anal. Calcd for C₆H₄FNO₂: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 51.10; H, 2.81; N, 9.87.

2) 6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (15.0 g, 106.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (19.0 g, 116.9ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (16.8 g, 58.5ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で

精製し、3-(6-フルオロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル(20.16g, 90%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.13 (2H \times 2/3, s), 4.14-4.34 (2H, m), 6.30 (1H \times 1/3, s), 6.96-7.04 (1H \times 1/3, m), 7.12-7.24 (1H \times 2/3, m), 7.78-8.04 (2H, m), 12.32 (1H \times 1/3, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1709, 1651, 1593, 1578, 1453.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$: C, 56.87; H, 4.77

Found: C, 56.74; H, 4.73

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(7.51g, 35.6ミリモル)の四塩化炭素(100ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(7.60g, 42.7ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(290mg, 1.78ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンを調製した。3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル(7.51g, 35.6ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(70ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.42g, 35.6ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水(100ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(7.74g, 52%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, J = 9.0 Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 9.0 Hz), 4.98 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.32 (5H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1705, 1593, 1453.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.55; H, 3.92; N, 3.51.

4) 塩化亜鉛(4.19g, 30.7ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.33g, 61.4ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.41g, 15.4ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を78℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(100ml)を加え、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル((2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=6:1, 5.70g, 88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96-1.00 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 5.0 Hz), 2.96-3.14 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.76 (1H \times 1/7, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.00-5.08 (1H \times 6/7, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.36 (5H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1607, 1578, 1454.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.34; H, 4.37; N, 3.29.

5) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.5g, 13.1ミリモル, (2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=6:1)のメタノール(25ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.1ml, 26.2ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.82g, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.0, 9.0 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.04 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.2, 2.2 Hz), 7.70-7.82 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1609, 1580, 1489, 1456.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.16; H, 3.57; N, 3.57.

6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.6 g, 9.20ミリモル) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.18 ml, 10.1ミリモル) とトリエチルアミン (1.93 ml, 13.8ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.34 g, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86-8.00 (1H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1607, 1584, 1489, 1458, 1447.

mp 118-119°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₅N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.60; H, 3.31; N, 7.35.

7) (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.2 g, 5.67ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-*n*-ブチル (1.48 g, 6.80ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (70 mg, 0.57ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.59 g, 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J =

14.2, 7.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 4.97-5.08 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 2.6 Hz), 7.80-7.94 (1H, m). IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1823, 1728, 1607, 1584, 1460, 1447.

mp 96-97°C

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₅N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.25; N, 5.78.

8) (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40 g, 4.91ミリモル) のメタノール (12 ml) に0.5N水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (11.8 ml, 5.90ミリモル) を加え室温で10分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.92 g, 84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 4.08-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.88-5.02 (2H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (2H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1607, 1576, 1532, 1487, 1454.

mp 140-141°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₅N₂O₄: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.27; H, 4.71; N, 6.12.

【0354】実施例222

N-((1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート (1.6 g, 3.46ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.3 g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 13.8, 10.0$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 6.96-7.18 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.78-7.92 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1607, 1578, 1489, 1454.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 53.19; H, 4.40; N, 7.51.

2) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.83ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (156 mg, 0.83ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (238 mg, 1.24ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (127 mg, 0.83ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (293 mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 14.6, 5.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 9.8$ Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.90-6.02 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz), 7.76-7.90 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1607, 1578, 1516, 1454.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.75; H, 4.75; N, 5.31.

【0355】実施例223

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 2-アミノ-5-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (291 ml

1) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分撹拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g)を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g, 274ミリモル) を加え、4.5時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200 mlになるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (10.58 g, 11%)を得た。

mp 151-152°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3100, 1730, 1620.

Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNO}_2$: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.78; H, 2.72; N, 9.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.40-8.52 (1H, m), 8.90-9.04 (1H, m).

2) 6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (9.5 g, 67.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (12.0 g, 74.1ミリモル) を加え、80°Cで10分撹拌した。反応液を室温まで冷却後マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10.6 g, 37.0ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.74 g, 68%) を褐色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1634, 1593, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{F}$: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.79; H, 4.78; N, 6.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H \times 5/7, t, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (3H \times 2/7, t, $J = 7.4$ Hz), 3.99 (2H \times 5/7, s), 4.16-4.36 (2H, m), 5.65 (1H \times 2/7, s), 6.96-7.10 (1H, m), 8.16 (1H \times 2/7, td, $J = 9.0, 3.8$ Hz), 8.39 (1H \times 5/7, td, $J = 9.0, 3.8$ Hz), 8.64 (1H \times 2/7, d, $J = 3.8$ Hz), 8.81 (1H \times 5/7, d, $J = 3.8$ Hz).

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (15 g, 72.1ミリモル) のクロロホルム

(200 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (14.11 g, 79.3 ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソプロチロニトリル) (590 mg, 3.60 ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、水 (100 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエン (19.4 g, 純度56%, 53%) を得た。本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

4) 3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.83 g, 18.1 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 725 mg, 18.1 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエン (9.30 g, 純度56%, 18.1 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル=5:1) で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.67 g, 88%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1738, 1694, 1590, 1487.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₄: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.56; H, 4.13; N, 3.51.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.98-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 8.35 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz).

5) 塩化亜鉛 (4.25 g, 31.2 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.36 g, 62.3 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.50 g, 15.6 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、

酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル ((1RS, 2SR) 体: (1RS, 2RS) 体=10:1, 5.15 g, 79%) を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1728, 1601, 1487.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₄ \cdot 0.1H₂O: C, 54.19; H, 4.35; N, 3.33

Found: C, 54.10; H, 4.20; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.95 (3H \times 10/11, t, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H \times 1/11, t, J = 7.4 Hz), 2.80-3.16 (3H, m), 3.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.84-4.00 (2H, m), 4.80-4.90 (1H \times 1/11, m), 5.09 (1H \times 10/11, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.16-8.24 (1H, m).

6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.0 g, 11.9 ミリモル, (2RS, 3SR) 体: (2RS, 3RS) 体=10:1) のメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.9 ml, 23.8 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.75 g, (2RS, 3SR) 体: (2RS, 3RS) 体=10:1, 80%) をアモルファスとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1715, 1607, 1593, 1487.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₅NO₄: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.13; H, 3.43; N, 3.57.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.80-3.12 (3H, m), 4.85 (1H \times 1/11, d, J = 5.2 Hz), 5.10 (1H \times 10/11, s), 6.88-7.12 (4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87 (1H, td, J = 7.6, 2.2 Hz), 8.14 (1H, s).

7) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.6 g, 9.20 ミリモル, (2RS, 3S

R) 体: (2RS, 3RS) 体=10:1) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.18 ml, 10.1 ミリモル) とトリエチルアミン (1.93 ml, 13.8 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、(4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.31 g, (4RS, 5SR) 体: (4RS, 5SR) 体=10:1, 93%) をアモルファスとして得た。

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1603, 1489.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₅N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.46; H, 3.55; N, 7.03.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.38 (1H, s), 4.04-4.20 (1H×1/11, m), 4.28-4.42 (1H×10/11, m), 5.25 (1H×1/11, s), 5.29 (1H×10/11, s), 5.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.18 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.60-7.78 (1H×1/11, m), 7.85 (1H×10/11, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.02 (1H×1/11, s), 8.22 (1H×10/11, s).

8) (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.10 g, 7.98 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル (2.09 g, 9.58 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (97 mg, 0.80 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.55 g, 65%) を得た。

mp 138-139°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1821, 1725, 1603.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₅N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.41; N, 5.77.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.06 (1H, dd, J = 14.2, 9.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.52-6.62 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.04-7.20 (1H, m), 7.53 (1H, td, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz).

9) (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40 g, 4.91 ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (11.8 ml, 5.90 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.98 g, 87%) を得た。

mp 128-129°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1694, 1601, 1487.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₅N₂O₄: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.49; H, 5.01; N, 6.23.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (9H, s), 2.62-2.90 (2H, m), 3.92 (1H, brs), 3.98-4.16 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.94 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.21 (1H, s).

【0356】実施例 224

N-((1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート (1.0 g, 2.16 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (750 mg, 96%) を得た。

mp 103-104°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1597, 1485, 1449, 1399.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 52.97; H, 4.17; N, 7.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 13.4, 10.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.88 (1H, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.23 (1H, s).
2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (191 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (130 mg, 48%) を得た。

mp 148-149°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1640, 1626, 1601, 1514, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.87; H, 3.87; N, 5.11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 4.02 (1H, br s), 4.64-4.82 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.70 (9H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, td, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.26 (1H, s).

【0357】実施例225

N-((1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (193 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ

ルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (232 mg, 82%) を得た。

mp 140-142°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1636, 1597, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.26 (1H, brs), 4.58-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.10-6.24 (1H, m), 6.90-7.22 (7H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.94 (1H, td, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.23 (1H, s).

【0358】実施例226

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD、50 mmID \times 500 mmL) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール = 9/1) した後、エタノールより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 239-240°C; $[\alpha]_D^{20} +37.3^\circ$ ($c = 0.507$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.8 Hz), 4.72-4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.79 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.30-7.57 (10H, m), 7.77-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.30; H, 4.27; N, 2.76.

(1S, 2R) 体

mp 238-239°C; $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$ ($c = 0.508$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 14.2 Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 13.7 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.90 (1H, br d, $J = 9.6$ Hz), 7.11 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.0 Hz), 7.29-7.57 (10H, m), 7.79-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00.

3.00. Found: C, 69.28; H, 4.50; N, 2.98.

【0359】実施例227

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mmID×500mmL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=95/5)した後、エタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S)体

mp 251-252°C; $[\alpha]_D^{20} +33.4^\circ$ ($c = 0.499$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 14.3 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.89 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.01-7.18 (4H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.48-7.60 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1229, 1167, 1125, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.55; H, 4.16; N, 2.76.

(1S, 2R)体

mp 252-253°C; $[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$ ($c = 0.504$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 14.0 Hz), 4.66-4.79 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.01-7.21 (4H, m), 7.34-7.60 (9H, m), 7.78 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1227, 1167, 1125, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.69; H, 4.09; N, 2.82.

【0360】実施例228

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mmID×500mmL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=95/5)した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S)体

mp 213-214°C; $[\alpha]_D^{20} +20.6^\circ$ ($c = 0.506$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.07 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.7

9 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); IR (KBr) 3270, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.87; H, 3.84; N, 2.64.

(1S, 2R)体

mp 213-214°C; $[\alpha]_D^{20} -20.6^\circ$ ($c = 0.520$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200MHz) δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.07 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3272, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.97; H, 3.87; N, 2.57.

【0361】実施例229

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mmID×500mmL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=95/5)した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S)体

mp 199-200°C; $[\alpha]_D^{20} +20.3^\circ$ ($c = 0.536$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 3.7$ Hz, 14.5 Hz), 3.59 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 11.6 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1512, 1227, 1198, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.52; H, 4.85; N, 2.63.

(1S, 2R)体

mp 200-201°C; $[\alpha]_D^{20} -20.8^\circ$ ($c = 0.544$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.7 Hz), 3.59 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.3$ Hz, 12.0 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 12.0$ Hz)

z), 6.95-7.17 (SH, m), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.44 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3264, 1637, 1512, 1227, 1198, 1130 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.56; H, 4.87; N, 2.64.

【0362】実施例230

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 3, 5-ジメチル-1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)ベンゼン (8.22 g, 32.8ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (6.42 g, 36.1ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (270 mg, 1.64ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、ブロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.20 g, 29.5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.18 g, 29.5ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したブロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-メチル-5-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.68 g, 53%) を得た。

mp 56-57°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.12; H, 4.50

Found: C, 57.94; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.28 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4.12 g, 30.2ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.29 g, 60.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.50 g, 15.1

ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.56 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1605, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 57.62; H, 4.97

Found: C, 57.54; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.92-3.02 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00 (1H, s), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.72-6.86 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.30 g, 14.6ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.6 ml, 29.2ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.0 g, 100%) を得た。

mp 82-83°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 56.19; H, 4.26

Found: C, 56.05; H, 4.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.8 g, 14.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.4 ml, 15.8ミリモル) とトリエ

チルアミン (3.0 ml, 21.5 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.1 g, 71%) を得た。

mp 107-108°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1761, 1611, 1597, 1514.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₃: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.64; H, 4.01; N, 3.58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.18-4.32 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.04-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.0 g, 7.48 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 ml, 37.4 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.34 g, 83%) を得た。

mp 96-98°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1617, 1595, 1508, 1458.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈F₅NO₂: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.79; N, 3.73.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.97 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル

(20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (234 mg, 81%) を得た。

mp 189-190°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₆NO₃ · 0.1H₂O: C, 63.41; H, 4.25; N, 2.55

Found: C, 63.22; H, 4.24; N, 2.77.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 14.0, 11.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.0, 4.0 Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80-7.20 (7H, m), 7.38-7.60 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0363】実施例 231

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (228 mg, 78%) を得た。

mp 175-176°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1510, 1449.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-2.82 (3H, m), 3.87 (1H, brs), 4.56-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.8 Hz).

5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.84-7.20 (7H, m), 7.36-7.50 (2H, m).

【0364】実施例232

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.63 g, 28.3ミリモル, 90%純度) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (5.54 g, 31.1ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (255 mg, 1.56ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.35 g, 25.5ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.02 g, 25.5ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン = 1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.71 g, 56%) を得た。

mp 73-74°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1599.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆ClF₅O₄: C, 53.29; H, 3.58

Found: C, 53.38; H, 3.35.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.06-7.40 (5H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4.0 g, 29.3ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.22 g, 58.6ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.60 g, 14.6ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加

えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.85 g, 88%) を無色油状物として得た。

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1605, 1510, 1487.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆ClF₅O₄: C, 53.05; H, 4.01

Found: C, 53.17; H, 4.13.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.84-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.4 Hz), 6.92-7.10 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.60 g, 12.37ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.3 ml, 24.6ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.12 g, 78%) を得た。

mp 121-122°C

IR_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1607, 1512, 1489.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄ClF₅O₄: C, 50.90; H, 3.32

Found: C, 50.92; H, 3.07.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.06 (3H, m), 5.07 (1H, s), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.00-7.12 (3H, m), 7.24-7.40 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2.0 g, 4.71ミリモル) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.12 ml, 5.18ミリモル) とトリエチルアミン (0.99 ml, 7.07ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で

順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、（4RS, 5SR）-4-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-5-（4-フルオロフェニル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（1.72 g, 8.7%）を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1514, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_5\text{NO}_3$: C, 51.26; H, 3.11; N, 3.32

Found: C, 51.16; H, 3.13; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.25 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.30 (1H, brs), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.98 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (3H, m).

5) (4RS, 5SR)-4-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-5-（4-フルオロフェニル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（1.42 g, 3.37ミリモルのエタノール（20 ml）溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液（2.1 ml, 16.9ミリモル）を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水（100 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml \times 2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（1RS, 2SR）-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-1-プロパノール（1.17 g, 88%）を得た。

mp 109-110°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1508, 1489.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{NO}_2$: C, 51.59; H, 3.82; N, 3.54

Found: C, 51.62; H, 3.78; N, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.18-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.98 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-1-プロパノール（208 mg, 0.53ミリモル）のアセトニトリル（20 ml）溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸（100 mg, 0.53ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（151 mg, 0.79ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（81 mg, 0.53ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（1

00 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml \times 2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（273 mg, 91%）を得た。

mp 206-207°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.95 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92-7.30 (6H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

【0365】実施例233

N-（（1RS, 2SR）-1-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）エチル）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
（1RS, 2SR）-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（2-フルオロフェニル）-1-プロパノール（210 mg, 0.53ミリモル）のアセトニトリル（20 ml）溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸（100 mg, 0.53ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（153 mg, 0.80ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（81 mg, 0.53ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml \times 2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（213 mg, 71%）を得た。

mp 174-175°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1508, 1489.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 10.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.40 (1H, brs), 4.58-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.82-5.98 (1H, m), 5.95 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.92-7.20 (7H, m), 7.32-7.50 (3H, m).

【0366】実施例234

N-（（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-（（4-メチル-3-（（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル）オキシ）フェニル）メチル）エチル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シ

クロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 水素化リチウムアルミニウム (1.02 g, 26.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) 安息香酸エチル (5.0 g, 17.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を氷冷下加えた。反応液を室温で30分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を濃縮後、水を加え酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.45 g, 10.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.94 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 7.14-7.28 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1508, 1456, 1418.

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{O}_2$: C, 50.43; H, 4.23

Found: C, 50.44; H, 4.18.

2) (4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.26 g, 17.9ミリモル) の酢酸エチル (60 ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド (2.25 g, 19.7ミリモル) およびトリエチルアミン (3.0 ml, 21.5ミリモル) を0℃で加え、30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮し、メシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.76 g, 17.9ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 0.72 g, 17.9ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4.91 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.21 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.92 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.94-8.04 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1736, 1688, 1599, 1508, 1447, 1412.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.61; H, 4.55.

3) 塩化亜鉛 (3.04 g, 22.3ミリモル) のジエチルエーテル (70 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.69 g, 44.6ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4.8 g, 11.2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.69 g, 97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 5.92 (1H, tt, $J = 52.2, 2.6$ Hz), 6.86-7.12 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1605, 1580, 1510, 1447.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.29; H, 4.88.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.5 g, 10.4ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml, 20.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.56 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.04 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 6.84-7.12 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1510, 1449, 1422.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.56; H, 4.20.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)

ル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.3g, 8.16ミリモルのテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.93ml, 8.98ミリモル)とトリエチルアミン(1.71ml, 12.2ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.97g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.21 (1H, s), 5.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.93 (1H, tt, $J = 53.0, 2.6$ Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1609, 1580, 1514, 1422.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.87; H, 3.91; N, 3.59.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.7g, 6.73ミリモルのエタノール(10ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.2ml, 33.6ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(2.25g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.93 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.18 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1582, 1508.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.75; N, 3.73.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.80ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(150mg, 0.80ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(230mg, 1.20ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(123mg, 0.80ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(363mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.95 (1H, dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.60-6.24 (4H, m), 6.94-7.20 (8H, m), 7.38-7.48 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1607, 1508, 1447, 1424.

mp 168-169°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.83; H, 5.19; N, 2.56

Found: C, 65.60; H, 4.89; N, 2.82.

【0367】実施例235

N-(1(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(8.91g, 42.8ミリモル)の酢酸エチル(100ml)溶液にN-ブモスクシンイミド(8.35g, 46.9ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(335mg, 2.04ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(8.57g, 40.8ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.63g, 40.8ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)

- α -ブロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-6:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (8.86 g, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.02-4.18 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1694, 1613, 1590, 1487, 1445.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.70; H, 4.12
Found: C, 57.72; H, 4.13.

2) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル塩化亜鉛 (5.60 g, 41.1 ミリモル) のジエチルエーテル (140 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.11 g, 82.2 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (8.56 g, 20.6 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、目的物 (7.04 g, 82%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.86-3.06 (3H, m), 3.10 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1724, 1715, 1614, 1591, 1489, 1451.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.42; H, 4.58
Found: C, 57.36; H, 4.55.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-

ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (6.92 g, 16.5 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 ml, 33.0 ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.28 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.40 (8H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1713, 1615, 1591, 1489, 1451.

mp 116-117°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 55.39; H, 3.87
Found: C, 55.42; H, 3.86.

4) (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.15 g, 10.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.52 ml, 11.7 ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0 ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (1H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1767, 1615, 1593, 1489, 1453.

mp 110-111°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}_5$: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62
Found: C, 55.81; H, 3.62; N, 3.58.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.30 g, 8.52 ミリモル) のエタノール (12 ml) 溶液に8

規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.3 ml, 4.2 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (2.60 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (2H, brs), 2.38 (1H, dd, $J = 13.8, 10.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 13.8, 3.4$ Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.94-7.22 (5H, m), 7.2-7.40 (3H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1613, 1590, 1487, 1449, 1304, 1279.

mp 51-52°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_5$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88

Found: C, 56.42; H, 4.39; N, 3.72.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (448 mg, 1.24 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (357 mg, 1.86 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (190 mg, 1.24 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (444 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.06 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.94-7.40 (11H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1615, 1590, 1514, 1489, 1451.

mp 150-155°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{F}_5$: C, 65.53; H, 4.93; N,

2.64

Found: C, 65.25; H, 4.95; N, 2.66.

【0368】実施例 236

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 4-ベンジルオキシアセトフェノン

4-ヒドロキシアセトフェノン (25 g, 184 ミリモル) のアセトン (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (50.7 g, 367 ミリモル) およびベンジルブロミド (32 g, 187 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (36.8 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30-7.44 (5H, m), 7.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1674, 1601, 1576, 1508, 1454, 1420.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 79.62; H, 6.24

Found: C, 79.68; H, 6.23.

2) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

4-ベンジルオキシアセトフェノン (36 g, 159 ミリモル) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液にエタノール (0.6 ml) を加え、氷冷水素化ナトリウム (60%油性, 12.7 g, 318 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (49.3 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.88-7.96 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1678, 1601, 1576, 1510.

mp 53-54°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 72.47; H, 6.08

Found: C, 72.56; H, 6.10.

3) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(27.8g, 133ミリモル)の酢酸エチル(250ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(26.1g, 147ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(440mg, 2.67ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル(37.8g, 127ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(250ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 5.07g, 127ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(500ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(43.4g, 68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20-3.42 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.50 (11H, m), 7.88-8.00 (2H, m).
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1680, 1601, 1576, 1510, 1454, 1422.

mp 71-72°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{F}_4$ C, 64.28; H, 4.80
Found: C, 64.47; H, 4.78.

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛(18.9g, 139ミリモル)のジエチルエーテル(500ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10.5g, 278ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(35.0g, 69.4ミリモル)のジエチルエーテル(200ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(500ml)を加え、酢酸エチル(500ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキ

サンから再結晶させて目的物(30.3g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.92-5.00 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.08 (5H, m), 7.20-7.50 (8H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1611, 1586, 1512, 1487, 1454.

mp 67-68°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{F}_4$ C, 64.03; H, 5.17
Found: C, 64.02; H, 5.15.

5) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(25.0g, 49.4ミリモル)のメタノール(200ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(49.0ml, 98.0ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(500ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(21g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.90-3.08 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.05 (2H, s), 5.86 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (13H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1709, 1611, 1586, 1512, 1489, 1454.

mp 76-77°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{F}_4$ C, 62.76; H, 4.63
Found: C, 62.98; H, 4.57.

6) (4RS, 5SR)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(21.0g, 43.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(10.4ml, 48.3ミリモル)とトリエチルアミン(9.2ml, 65.9ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(400ml)を加えて酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄

し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（16.4 g, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.40 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.25 (1H, s), 5.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.80-7.50 (13H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1613, 1588, 1514, 1489, 1454.

mp 115-116°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found: C, 62.89; H, 4.48; N, 2.75.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.50 g, 5.26ミリモルのエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 16ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去して目的物 (2.4 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (2H, brs), 2.40 (1H, dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.26-7.50 (8H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1586, 1510, 1487, 1454.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}_4$: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found: C, 63.87; H, 5.20; N, 2.96.

8) N-{(1RS, 2SR)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (617 mg, 1.37ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (258 mg, 1.37ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (394 mg, 2.06ミリモル) および1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール水和物 (210 mg, 1.37ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (474 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.04 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.7, 10.5$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz), 3.40 (1H, br s), 4.64-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 5.07 (2H, s), 5.72 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.70-6.08 (2H, m), 6.19 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.92-7.18 (8H, m), 7.26-7.48 (8H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1613, 1586, 1510, 1454.

mp 115-116°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 69.58; H, 5.38; N, 2.25

Found: C, 69.45; H, 5.40; N, 2.27.

【0369】実施例237

N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

3-クロロアセトフェノン (23.9 g, 154ミリモル) の炭酸ジエチル (150 ml) 溶液にエタノール (0.3 ml) を加え、氷冷水素化ナトリウム (60%油性, 12.4 g, 309ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：1-5：1）で精製し、目的物 (24.8 g, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.97 (2H \times 3/4, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.65 (1H \times 1/4, s), 7.30-7.50 (1H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 7.90-7.96 (1H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1694, 1651, 1628, 1568, 1474.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 58.29; H, 4.89

Found: C, 58.54; H, 4.84.

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(10.2g, 49.0ミリモル)の酢酸エチル(80ml)溶液にN-ブロモスクシンイミド(9.6g, 53.9ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(161mg, 0.98ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(10.0g, 44.1ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(100ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.76g, 44.1ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を水(300ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(300ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、目的物(7.5g, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.02-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.46 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1613, 1588, 1572.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル 塩化亜鉛(4.66g, 34.2ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.59g, 68.4ミリモル)を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(7.40g, 17.1ミリモル)のジエチルエーテル(30ml)溶液を0℃にて加えて30分撹拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(6.6g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.92-7.08 (3H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1613, 1588, 1487, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{ClF}_4$: C, 55.25; H, 4.40
Found: C, 58.33; H, 4.43.

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(6.08g, 14.0ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14ml, 28ミリモル)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(4.6g, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.80-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1613, 1588, 1489, 1451. mp 94-95°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{F}_4$: C, 53.15; H, 3.72
Found: C, 53.03; H, 3.69.

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(4.50g, 11.1ミリモル)のテトラヒドロフラン(90ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.62ml, 12.2ミリモル)とトリエチルアミン(2.32ml, 16.6ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)および中性アルミナカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(4.70g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.20-2.42 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.18 (1H, m), 7.20-7.44 (5H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1613, 1588, 1489, 1435.
mp 102-103°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{ClF}_4$: C, 53.55; H, 3.49;

N, 3.47

Found : C, 53.57; H, 3.55; N, 3.38.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.70 g, 9.16ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 ml, 46ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、目的物 (3.0 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.38 (1H, dd, $J = 14.0, 10.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.94-7.18 (3H, m), 7.22-7.43 (5H, m).
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1613, 1586, 1487, 1449, 1431.

7) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンチレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (448 mg, 1.24ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (357 mg, 1.86ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (190 mg, 1.24ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (44 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.92-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.70-6.08 (2H, m), 5.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.92-7.18 (6H, m), 7.22-7.36 (4H, m), 7.47 (1H, s).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1634, 1588, 1514, 1451, 1302.

mp 160-161°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}_4$: C, 63.56; H, 4.78;

N2.56

Found : C, 63.40; H, 4.65; N, 2.42.

【0370】実施例238

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) [6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール

6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル (5.65 g, 21.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液にRed-A1 (登録商標) (6.11 g, 21.2ミリモル) を加えた。反応液を室温で30分撹拌後、アセトン (2 ml) を加えた。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (4.2 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.02 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 6.17 (1H, tt, $J = 53.0, 3.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1607, 1580, 1443, 1352.

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル

[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール (4.14 g, 18.39ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (2.32 g, 20.23ミリモル) およびトリエチルアミン (3.08 ml, 22.07ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (3.87 g, 18.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (740 mg, 60%油性, 18.4ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し目的物 (1.46 g, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.47 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.12 (1H, tt, $J = 53.0, 3.6$ Hz).

z), 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.60-7.72 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m).
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1738, 1688, 1601, 1578, 1508, 1456, 1441.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (915 mg, 6.71ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (508 mg, 13.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]プロパン酸エチル (1.40 g, 3.35ミリモル) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、目的物 (1.28 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.92-4.06 (2H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.26 (1H, tt, J = 53.1, 3.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.06 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1728, 1605, 1576, 1512, 1456, 1443.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}_5$: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34.

Found: C, 54.55; H, 4.16; N, 3.22.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]プロパン酸エチル (1.28 g, 3.05ミリモル) のメタノール (6 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.05 ml, 6.1ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (1.20 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.10 (1H, m), 3.18-3.32 (2H,

m), 5.24 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.14 (1H, tt, J = 53.4, 3.6 Hz), 6.84-7.08 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1713, 1605, 1578, 1512, 1456, 1443.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]プロパン酸 (1.20 g, 3.07ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (730 μl , 3.37ミリモル) とトリエチルアミン (706 μl , 5.06ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1-1:1) で精製し、目的物 (808 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, J = 15.8, 4.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 15.8, 10.2 Hz), 4.52-4.66 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.03 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1761, 1607, 1576, 1514, 1456, 1441.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (808 mg, 2.08ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (545 mg, 2.50ミリモル) および4-N, N-ジメチルアミノピリジン (25.6 mg, 0.21ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、目的物 (850 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.70 (1H, dd, J = 14.8, 10.0 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.8, 3.4 Hz), 5.

30-5.42 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.22 (1H, tdd, $J = 53.4, 4.4, 3.0$ Hz), 6.68-6.88 (3H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1725, 1607, 1578, 1514, 1456, 1443, 1370.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.06; H, 4.23; N, 5.52.

7) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (840 mg, 1.72ミリモル)のメタノール溶液(4 ml)に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液(4.12 ml, 2.06ミリモル)を加えて室温で15分撹拌した。反応液に水(50 ml)を加えて酢酸エチル(50 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(390 mg, 49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.16-4.30 (1H, m), 4.89 (1H, brs), 5.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.19 (1H, tt, $J = 53.0, 3.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.71 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).
IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1605, 1578, 1510, 1456, 1441.

mp 109-110°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 54.34; H, 5.03; N, 6.03

Found: C, 54.12; H, 4.93; N, 5.87.

【0371】実施例239

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチルカルバミン酸tert-ブチル (300 mg, 0.65ミリモル)にトリフルオロ酢酸(3 ml)を0°Cにて加え、0°Cで10分撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル(20 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩

水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物のアセトニトリル(25 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]シクロヘプテン-1-カルボン酸(122 mg, 0.65ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(187 mg, 0.97ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(99 mg, 0.65ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(196 mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92-2.06 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.06 (1H, dd, $J = 15.0, 6.9$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.0, 5.1$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.88-6.26 (3H, m), 6.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00-7.12 (4H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.72 (1H, t, $J = 7.5$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1605, 1576, 1508, 1456, 1441.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.94; H, 4.75; N, 5.24

Found: C, 62.84; H, 4.77; N, 5.16.

【0372】実施例240

N-((1RS, 2SR)-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-ベンジルオキシアセトフェノン
3-ヒドロキシアセトフェノン(101 g, 744ミリモル)のアセトン(1 L)溶液に炭酸カリウム(154 g, 1.12モル)およびベンジルブロミド(130 g, 759ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、水(500 ml)で希釈し、酢酸エチル(500 ml \times 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-4:1)で精製し、目的物(128 g, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.54-7.60 (2H, m).
IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1684, 1593, 1582, 1497, 1483, 1439.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{14}O_2$: C, 79.62; H, 6.24

Found: C, 79.44; H, 6.22.

2) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-ベンジルオキシアセトフェノン (90 g, 400ミリモル) の炭酸ジエチル (500 ml) 溶液にエタノール (1.5 ml) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (60%油性, 31.8 g, 800ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1-10:1) で精製し、目的物 (107 g, 90%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20-1.38 (3H, m), 3.96 (2H \times 6/7, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.09 (2H \times 1/7, s), 5.11 (2H \times 6/7, s), 5.65 (1H \times 1/7, s), 7.02-7.60 (9H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1740, 1688, 1582, 1485, 1441.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{14}O_2$: C, 72.47; H, 6.08

Found: C, 72.77; H, 6.01.

3) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (7.91 g, 35.3ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (3.00 ml, 38.8ミリモル) およびトリエチルアミン (5.91 ml, 42.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (10 g, 33.5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 60%油性, 33.5ミリモル) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、目的物 (19.0 g) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.09 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン

酸エチル

塩化亜鉛 (9.14 g, 67.0ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.07 g, 134ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (19.0 g, 33.5ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1-酢酸エチル) で精製し、目的物 (10.7 g, 粗製) を得た。

5) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (10.7 g, 21.2ミリモル, 粗製) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml, 42ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、目的物 (7.90 g, 3工程にて49%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.86 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.86-7.10 (6H, m), 7.10-7.50 (7H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1713, 1588, 1489, 1451.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for $C_{26}H_{22}O_5F_4$: C, 62.76; H, 4.63

Found: C, 63.01; H, 4.58.

6) (4RS, 5SR)-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (7.8 g, 16.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (3.86 ml, 17.9ミリモル) とトリエチルアミン (3.42 ml, 24.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エ

チル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (6.72 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.10-2.38 (2H, m), 4.10-4.28 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.2, 2.8$ Hz), 6.80-7.38 (6H, m), 7.20-7.50 (7H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1759, 1613, 1588, 1489, 1451.

mp 97-99°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found: C, 62.91; H, 4.30; N, 2.85.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ]ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.5 g, 13.7 ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.13 ml, 41 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、目的物 (6.26 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.36 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (6H, m), 7.24-7.48 (7H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1740, 1609, 1586, 1487, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}_4$: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found: C, 63.87; H, 5.26; N, 2.93.

8) N-{(1RS, 2SR)-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (405 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (170 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (259 mg,

1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (407 mg, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 14.4, 10.5$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.64-4.76 (1H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 5.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.68-6.08 (2H, m), 6.23 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.90-7.18 (9H, m), 7.24-7.44 (7H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1611, 1588, 1510, 1489, 1449.

mp 128-129°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26

Found: C, 69.62; H, 5.34; N, 2.03.

【0373】実施例 241

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド

1) 4-{(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)フェニル]プロピル}フェノール (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)フェニル]プロパン-1-オール (2.60 g, 5.79 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 10%パラジウム/炭素 (50%含水, 260 mg) を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮した。残留物を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール) で精製し、目的物 (0.80 g, 39%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.45 (1H, dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 13.6, 2.6$ Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.34 (6H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1613, 1588, 1514, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{F}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 55.44; H, 4.92; N, 3.80

Found : C, 55.41; H, 4.83; N, 3.61.

2) N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

4-((1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル)フェノール (125 mg, 0.35ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (66 mg, 0.35ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (100 mg, 0.52ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (53 mg, 0.35ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (162 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 14.4, 10.0$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.24 (1H, br s), 4.64-4.82 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 5.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.60-6.20 (3H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1732, 1615, 1588, 1516, 1451.

mp 167-168°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found : C, 65.11; H, 4.99; N, 2.42.

【0374】実施例242

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27ミリモル) およびヨウ化メチル (2 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥

(無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (80 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.06 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.38 (1H, br s), 3.82 (3H, s), 4.60-4.78 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.46 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1645, 1613, 1512, 1449.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.07; H, 5.39; N, 2.57

Found : C, 65.92; H, 5.23; N, 2.51.

【0375】実施例243

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロポキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27ミリモル) および 2-ヨードプロパン (226 μl , 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (287 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.48-4.62 (1H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1641, 1613, 1588, 1508, 1451.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 66.82; H, 5.85; N, 2.44

Found : C, 66.72; H, 5.85; N, 2.52.

【0376】実施例244

N-((1RS, 2SR)-2-(4-ブトキシフェニル)-

-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)および1-ヨードブタン(417mg, 2.27ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(298mg, 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.77 (1H, d, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.62-4.78 (1H, m), 4.96 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.60-6.22 (3H, m), 6.86-7.20 (7H, m), 7.22-7.40 (4H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1613, 1586, 1512, 1449.

mp 126-127°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 67.68; H, 6.02; N, 2.39

Found: C, 67.64; H, 6.04; N, 2.23.

【0377】実施例245

N-{(1RS, 2SR)-2-{4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)および臭化4-フルオロベンジル(428mg, 2.27ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(381mg, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (10H, m), 7.24-7.48 (8H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1611, 1586, 1512, 1449.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{F}_5$: C, 67.81; H, 5.06; N, 2.20

Found: C, 67.69; H, 4.95; N, 1.98.

【0378】実施例246

N-{(1RS, 2SR)-2-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)および(ブロモメチル)シクロヘキサン(401mg, 2.27ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(129mg, 27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.90-1.45 (6H, m), 1.66-2.10 (7H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.8, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.90-5.02 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.62-6.24 (3H, m), 6.88-7.20 (7H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1613, 1586, 1512, 1451.

mp 141-142°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 69.11; H, 6.28; N, 2.24

Found: C, 69.05; H, 6.47; N, 2.14.

【0379】実施例247

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌ

レン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)および3-フェノキシ-1-ブロモプロパン(487mg, 2.27ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(245mg, 50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.14-4.22 (4H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 5.68-6.10 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.88-7.00 (6H, m), 7.00-7.16 (5H, m), 7.24-7.40 (5H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1613, 1601, 1588, 1512, 1499.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{F}_4$: C, 68.77; H, 5.62; N, 2.11

Found: C, 68.67; H, 5.38; N, 1.92.

【0380】実施例248

4-[(4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]フェノキシ)メチル]安息香酸メチル
N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(600mg, 1.13ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に炭酸カリウム(470mg, 3.40ミリモル)および4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(780mg, 3.40ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(361mg, 47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.39 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.18 (8H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1719, 1640, 1613, 1586, 1510, 1437.

mp 169-170°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{NO}_6$: C, 67.35; H, 5.21; N, 2.07

Found: C, 67.19; H, 4.94; N, 1.83.

【0381】実施例249

4-[(4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]フェノキシ)酢酸エチル
N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(600mg, 1.13ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に炭酸カリウム(470mg, 3.40ミリモル)およびブロモ酢酸エチル(570mg, 3.40ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(167mg, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.1, 10.8$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.1, 3.9$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (2H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.96-5.06 (1H, m), 5.70-6.10 (3H, m), 6.21 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.88-7.20 (8H, m), 7.26-7.38 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1645, 1613, 1588, 1512, 1449.

mp 125-126°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{NO}_6$: C, 64.38; H, 5.40; N, 2.28

Found: C, 64.15; H, 5.36; N, 2.02.

【0382】実施例250

4-[(4- (1RS, 2SR)-2- (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ) -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) メチル] 安息香酸

4-[(4- (1RS, 2SR)-2- (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ) -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) メチル] 安息香酸メチル (260 mg, 0.384ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml, 0.76ミリモル) を加え、60°Cで終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (209 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.58-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1696, 1640, 1613, 1586, 1510, 1489, 1449.

mp 190-191°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_6$: C, 66.96; H, 5.01; N, 2.11

Found: C, 66.86; H, 4.88; N, 2.01.

【0383】実施例251

(4- (1RS, 2SR)-2- (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ) -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) 酢酸

(4- (1RS, 2SR)-2- (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ) -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) 酢酸エチル (100 mg, 0.163ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 ml, 0.32ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1

-酢酸エチル-メタノール = 10: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (87 mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.86-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.6, 3.6$ Hz), 4.50-4.96 (5H, m), 4.96 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 5.58-6.20 (4H, m), 6.82-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1640, 1613, 1588, 1512.

mp 119-120°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.99; H, 5.01; N, 2.37

Found: C, 62.82; H, 5.13; N, 2.32.

【0384】実施例252

N- (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノール

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (5.50 g, 12.23ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500 mg) を加え、水素気流下、終夜撹拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮し、目的物 (4.04 g, 92%, 粗製) を得た。データ取得のため、一部をアルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.47 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.33 (2H, brs), 4.56 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.88 (1H, t, $J = 53.1$ Hz), 6.70-7.40 (8H, m).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1586, 1487, 1456.

mp 130-131°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 56.83; H, 4.77; N, 3.90

Found: C, 56.73; H, 4.59; N, 3.79.

2) N- (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

3- (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノール (2.89 g, 8.04

ミリモル)のアセトニトリル(50ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(1.51g, 8.04ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(2.31g, 12.06ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.23g, 8.04ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物(2.75g, 65%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.88-2.00 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 14.4, 10.5$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz), 4.07 (1H, br s), 4.64-4.78 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.66-6.04 (4H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.84-7.28 (9H, m), 7.58 (1H, brs).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1588, 1520, 1489, 1453.
 Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{F}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found: C, 65.27; H, 5.34; N, 2.45.

【0385】実施例253

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド
 N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)およびヨウ化メチル(2ml)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(115mg, 28%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60-6.26 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m),

7.20-7.38 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1611, 1588, 1514, 1489, 1453, 1439.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 66.29; H, 5.38; N, 2.58

Found: C, 66.06; H, 5.08; N, 2.36.

【0386】実施例254

(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) 2-メチル-5-フェノキシピリジン
 6-メチルピリジン-3-オール(25.2g, 231ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液にtert-ブトキシカルリウム(25.9g, 231ミリモル)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去後、N, N-ジメチルホルムアミド(100ml)で希釈し、銅粉末(3.7g, 58ミリモル)およびブロモベンゼン(36.3g, 231ミリモル)を加え、120°Cで終夜撹拌した。反応液にメタノールを加え、不溶物をセライトろ過し、ろ液を水(500ml)で希釈し、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(31g, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.55 (3H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.06-7.40 (5H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1603, 1590, 1574, 1483, 1385.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56

Found: C, 77.51; H, 5.99; N, 7.41.

2) 5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸
 2-メチル-5-フェノキシピリジン(30g, 162ミリモル)のピリジン(90ml)溶液に、二酸化セレン(18.0g, 162ミリモル)を加え、110°Cで終夜撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルム(300ml)で希釈し、0.2規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をエタノールから再結晶し、目的物(10.1g, 29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.04-7.18 (2H, m), 7.20-7.54 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.59 (1H, brs).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1705, 1574, 1489.

mp 149-150°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found : C, 66.99; H, 4.04; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)プロパン酸ベンジル

5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸 (10 g, 46.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) に N, N'-カルボニルジイミダゾール (8.29 g, 51.1 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (10.5 g, 25.6 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、目的物 (11.2 g, 76%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00-7.50 (11H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 3.0 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1699, 1640, 1570, 1489, 1472.

4) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (8.29 g, 37.0 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (3.15 ml, 40.68 ミリモル) およびトリエチルアミン (6.19 ml, 44.4 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)プロパン酸ベンジル (11.2 g, 35.1 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.41 g, 60% 油性, 35.1 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を 70 °C にて終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (9.32 g, 48%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

5) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛 (4.57 g, 33.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.54 g, 67.1 ミリモル) を加えて室温で 30 分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロ

パン酸ベンジル (9.32 g, 16.8 ミリモル, 粗製) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液を 0 °C にて加えて 30 分撹拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、目的物 (5.07 g, 54%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

6) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (5.07 g, 9.09 ミリモル, 粗製) のエタノール (500 ml) 溶液に、10% パラジウム/炭素 (50% 含水) (500 mg) を加え、1 気圧水素気流下で終夜撹拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (4.22 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

7) 5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.22 g, 9.07 ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.15 ml, 9.97 ミリモル) とトリエチルアミン (1.90 ミリモル, 13.6 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、目的物の (4RS, 5RS) 体 (1.06 g, 高極性成分, 25%) および (4RS, 5SR) 体 (1.94 g, 低極性成分, 46%, ヘキサン-酢酸エチルより再結晶) を得た。

(4RS, 5RS) 体: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04-2.22 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (10H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz).

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1761, 1588, 1574, 1487.

(4RS, 5SR) 体: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (1H, d, J = 13.6, 9.2 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 13.6, 4.4

Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 7.00-7.48 (11H, m), 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1588, 1576, 1489.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.70; H, 3.81; N, 6.03.

8) (4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS)-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(1.01 g, 2.18ミリモル)のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ tert-ブチル (571 mg, 2.62ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (26.9 mg, 0.22ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-1:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.07 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44 (9H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz), 5.02 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.34-7.50 (3H, m), 8.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1825, 1725, 1588, 1574, 1489.

mp 113-114°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.75; H, 4.58; N, 4.90.

9) (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 1.78ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.3 ml, 2.13ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽

出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37 (9H, s), 2.58 (1H, dd, $J = 14.6, 5.4$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 14.6, 8.8$ Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.84-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.10 (5H, m), 7.12-7.30 (4H, m), 7.30-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, s).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1588, 1483.

mp 129-130°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.21; H, 5.23; N, 5.22.

【0387】実施例255

N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (105 mg, 0.56ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (161 mg, 0.84ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (86 mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (140 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.92-2.12 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 14.8, 9.6$ Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.94-6.04 (1H, m), 6.30-6.44 (2H, m), 7.00-7.50 (14H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1588, 1572, 1483.

mp 147-148°C

Anal. Calcd for $C_{34}H_{30}F_4N_2O_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found: C, 67.16; H, 4.79; N, 4.52.

【0388】実施例256

4-フルオロ-N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル(300mg, 0.56ミリモル)にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、0℃で10分撹拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(25.5g, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.72 (1H, dd, $J = 14.4, 4.5$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz), 4.88-5.00 (2H, m), 5.10-5.16 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.00-7.60 (15H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1586, 1535, 1485.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $C_{33}H_{25}F_5N_2O_4$: C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60

Found: C, 64.99; H, 4.11; N, 4.53.

【0389】実施例257

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル(25.3g, 111ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(60m

l)溶液にtert-ブトキシカリウム(12.4g, 111ミリモル)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧留去後、2-ブロモピリジン(24.5g, 155ミリモル)および銅粉末(1.76g, 27.7ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(80ml)を加え、120℃で8時間撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水(500ml)を加え酢酸エチル(500ml)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(25.5g, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1589, 1574, 1505, 1466, 1429.

mp 68-69°C

Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}NO_3$: C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59

Found: C, 74.90; H, 5.14; N, 4.67.

2) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸
4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル(24.8g, 81.5ミリモル)のエタノール(300ml)溶液に10%パラジウム/炭素(50%含水)(2.0g)を加え、水素気流下、80℃で終夜撹拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノールから再結晶させて、目的物(14.1g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.04-7.20 (2H, m), 7.20-7.52 (4H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.59 (1H, brs).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1599, 1588, 1570, 1508.

mp 175-176°C

Anal. Calcd for $C_{12}H_9NO_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found: C, 66.78; H, 3.94; N, 6.37.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル

4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸(20g, 92.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ml)にN, N'-カルボニルジイミダゾール(16.6g, 102ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩(21g, 51.2ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物(20.6g, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.03 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90-7.50 (7H, m), 7.70-7.88 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.10-8.24 (2H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1684, 1590, 1572, 1505, 1466, 1429.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 72.61; H, 4.93; N, 4.03

Found: C, 72.48; H, 4.88; N, 4.06.

4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (6.79 g, 30.3ミリモル)の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (2.58 ml, 33.3ミリモル) およびトリエチルアミン (5.07 ml, 36.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル (10 g, 28.8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.15 g, 60%油性, 28.8ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を60℃にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (13.0 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.35 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.98-7.20 (13H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m), 8.20-8.26 (1H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1738, 1684, 1590, 1580.

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛 (3.19 g, 23.4ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.77 g, 67.1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (6.5 g, 11.7ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を

加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、目的物 (4.78 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.96-3.20 (3H, m), 4.84 (2H, s), 4.98-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.2, 3.0$ Hz), 6.88-7.30 (13H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.62-7.76 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1728, 1593, 1507, 1468, 1429.

6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (4.99 g, 8.95ミリモル) のエタノール (500 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500 mg) を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (4.50 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.90-3.10 (3H, m), 3.83 (1H, brs), 5.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86-7.16 (7H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 3.8$ Hz).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1717, 1597, 1508, 1470, 1431.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.49 g, 9.65ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.29 ml, 10.6ミリモル) とトリエチルアミン (2.02ミリモル, 14.5ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.56 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.28-2.44 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.84-7.00 (3H, m), 7.00-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1753, 1589, 1508, 1489, 1468, 1431.

mp 99-100°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.3 g, 7.14ミリモル) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に二炭酸 tert-ブチル (1.87 g, 8.56ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (87 mg, 0.71ミリモル) を加え、室温で15分攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.50 (9H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 14.2, 8.4$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz), 4.72-4.84 (1H, m), 5.71 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.88-7.28 (8H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1817, 1719, 1595, 1510, 1468.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.83; H, 4.68; N, 4.96.

9) (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.00 g, 5.33ミリモル) のメタノール (20 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (12.8 ml, 6.4ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.67 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.35 (9H, m), 2.64-2.80 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 15.0, 4.2$ Hz), 3.23 (1H, s), 4.12 (1H, s), 4.64 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, $J = 53.1, 3.0$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.10 (4H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1696, 1590, 1574, 1507, 1468, 1431.

mp 130-131°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.36; H, 5.06; N, 5.23.

【0390】実施例258

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175 mg, 0.93ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (181 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.71 (1H, d,

J = 3.4 Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.20 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.84-7.20 (10H, m), 7.20-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1590, 1507, 1468, 1429.

mp 160-161°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found: C, 67.09; H, 4.96; N, 4.56.

【0391】実施例259

4-フルオロ-N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (312 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.59 (1H, s), 4.76-4.90 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.22 (6H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.64-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14-8.20 (1H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1644, 1597, 1508, 1468, 1431.

mp 176-177°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 63.26; H, 4.34; N, 4.47

Found: C, 63.41; H, 4.07; N, 4.57.

【0392】実施例260

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.0 g, 110ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液にtert-ブトキシカリウム (12.3 g, 110ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、3-プロモピリジン (25.0 g, 110ミリモル) および銅粉末 (1.76 g, 27.2ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、120°C で8時間攪拌した。反応液をセライト用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-2:1) で精製し、目的物 (18.0 g, 54%, 粗製) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.36 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.26-7.50 (7H, m), 8.04-8.12 (2H, m), 8.46 (2H, br s).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1605, 1574, 1505, 1474, 1424.

2) 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸

4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル (18.0 g, 59.0ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水, 2.0 g) を加え、水素気流下、80°C で終夜攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノール-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (11.2 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.66 (2H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (2H, s).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1690, 1597, 1574.

mp 204-205°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found: C, 66.88; H, 4.15; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル

4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸 (11.2 g, 52.0ミリモル) のテトラヒドロフラン (160 ml) にN, N'-カルボニルジイミダゾール (9.28 g, 57.3ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマ

グネシウム塩 (11.7 g, 28.6 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物 (14.1 g, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.40-8.52 (3H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1682, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (4.97 g, 22.2 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (1.87 ml, 24.2 ミリモル) およびトリエチルアミン (3.65 ml, 26.2 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル (7 g, 20.2 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (806 mg, 60% 油性, 20.2 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を 60 °C にて終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し目的物 (6.0 g, 54%, 粗製) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (13H, m), 7.86-7.98 (2H, m), 8.40-8.52 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1684, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛 (2.95 g, 21.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.64 g, 43.3 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (6.0 g, 10.8 ミリモ

ル, 粗製) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を 0 °C にて加えて 30 分攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3.13 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92-3.14 (4H, m), 4.86 (2H, d, J = 3.3 Hz), 5.03 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.08 (7H, m), 7.18-7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34-8.40 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730, 1611, 1576, 1507, 1478, 1451, 1426.

mp 120-122 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{F}_4$: C, 64.86; H, 4.54; N, 2.52

Found: C, 64.91; H, 4.75; N, 2.56.

6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (3.00 g, 5.38 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に、10% パラジウム/炭素 (50% 含水, 300 mg) を加え、1 気圧水素気流下で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (2.8 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92-3.10 (3H, m), 5.05 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.48 (5H, m), 8.20-8.32 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1711, 1611, 1578, 1507, 1480, 1427.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.83 g, 6.08 ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.44 ml, 6.69 ミリモル) とトリエチルアミン (1.27 ミリモル, 9.12 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出

した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（3.56 g, 73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.42 (2H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.1, 2.7$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.18-8.24 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1759, 1613, 1576, 1508, 1478, 1424.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.80 g, 3.89ミリモル) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に二炭酸ジ tert-ブチル (1.02 g, 4.67ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (47 mg, 0.39ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.87 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 14.2, 8.8$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.69 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.84-7.04 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 8.36-8.44 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1819, 1721, 1613, 1578, 1508, 1476, 1424.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.83; H, 4.65; N, 4.84.

9) (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジ

ル] エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.70 g, 3.02ミリモル) のメタノール (10 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (7.26 ml, 3.63ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (1.39 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 2.60-2.84 (2H, m), 3.45 (1H, s), 4.02-4.16 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.93 (1H, s), 5.90 (1H, tt, $J = 52.8, 3.0$ Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.34-8.44 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1698, 1576, 1505, 1478.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.24; H, 5.45; N, 5.15.

【0393】実施例261

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175 mg, 0.93ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (31

7 mg, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 14.8, 10.2$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz), 3.97 (1H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.18 (2H, m), 6.21 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 8.35 (2H, s).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1613, 1576, 1505, 1478, 1426.

mp 133-134°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.12; H, 5.00; N, 4.60

Found: C, 66.98; H, 4.85; N, 4.61.

【0394】実施例262

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル(500 mg, 0.93ミリモル)にトリフルオロ酢酸(10 ml)を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(30 ml \times 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(177 mg, 0.93ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(268 mg, 1.40ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(143 mg, 0.93ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(150 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(347 mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.59 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90-7.65 (14H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.41 (2H, brs).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1582, 1505, 1480, 1426.

mp 183-184°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.13; H, 4.14;

N, 4.60

Found: C, 65.03; H, 4.01; N, 4.35.

【0395】実施例263

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(300 mg, 0.83ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(156 mg, 0.83ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(239 mg, 1.25ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(127 mg, 0.83ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(283 mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92-7.60 (12H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

$\text{IR}_{\nu \text{ max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1590, 1539.

mp 175-176°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.83; H, 3.99; N, 2.62

Found: C, 62.62; H, 3.79; N, 2.52.

【0396】実施例264

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(300 mg, 0.79ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(151 mg, 0.79ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(228 mg, 1.19ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(122 mg, 0.79ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液

を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（163mg, 37%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 52.8, 3.0$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92-7.00 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.40-7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1642, 1626, 1601, 1537.

mp 177-178°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{NO}_3$: C, 61.15; H, 3.85; N, 2.55

Found: C, 61.09; H, 3.70; N, 2.49.

【0397】実施例265

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (194mg, 0.54ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (101mg, 0.54ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (154mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (82mg, 0.54ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (189mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.02 (2H, m), 4.39 (1H, s), 4.62-4.80 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.60-6.20 (1H, m), 6.27 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.42-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02-8.20 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1642, 1615, 1601, 1585.

mp 170-171°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 60.27; H, 3.82; N, 5.21

Found: C, 60.04; H, 3.63; N, 5.20.

【0398】実施例266

4-フルオロ-N-[(1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール塩酸塩 (300mg, 0.75ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (141mg, 0.75ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (216mg, 1.13ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (115mg, 0.75ミリモル) およびトリエチルアミン (1.03ml, 0.75ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (306mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82 (1H, dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.4, 9.8$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.80-4.96 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.78-7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1642, 1626, 1603, 1578, 1535, 1454.

mp 185-186°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.40; H, 3.61; N, 5.14.

【0399】実施例267

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (300mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (131mg, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105mg, 0.69ミリモル) を

加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(286mg, 68%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94-7.04 (5H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1626, 1599, 1590, 1537, 1508, 1489.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for C₃₄H₂₆F₅NO₄: C, 67.21; H, 4.31; N, 2.31

Found: C, 67.02; H, 4.27; N, 2.21.

【0400】実施例268

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸エチル

3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジルアルコール(4.82g, 23.1ミリモル)の酢酸エチル(60ml)溶液に塩化メタンスルホニル(2.92g, 25.5ミリモル)およびトリエチルアミン(3.87ml, 27.8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(4.87g, 23.2ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(0.93g, 60%油性, 23.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(5.67g, 61%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.26-7.42 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, t,

J = 7.5 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1508.

mp 72-73°C

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₃O₃ S: C, 57.00; H, 4.03

Found: C, 56.99; H, 4.06.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸エチル

塩化亜鉛(3.74g, 27.4ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.08g, 54.8ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸エチル(5.5g, 13.7ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(5.40g, 98%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d,

J = 4.8 Hz), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18-7.52 (6H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1725, 1605, 1510.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2- β -[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} プロパン酸エチル(5.30g, 13.17ミリモル)のメタノール(150ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.2ml, 26.4ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(3.98g, 81%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.90-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, s), 6.98-7.10 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.4 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1712, 1607.

mp 121-122°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄O₃ SF₄: C, 54.54; H, 3.77

Found: C, 54.58; H, 3.80.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)

ル)-4-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}プロパン酸(3.9g, 10.42ミリモルのテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.47ml, 11.5ミリモル)とトリエチルアミン(2.18ml, 15.6ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(3.45g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.31 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.35 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.13 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1755, 1609, 1595, 1514.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SF}_4$: C, 54.98; H, 3.53; N, 3.77

Found: C, 55.28; H, 3.47; N, 3.98.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.30g, 3.50ミリモルのエタノール(3ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.31ml, 10.5ミリモル)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去して目的物(0.8g, 77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.80-2.30 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.0, 2.6$ Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.56 (6H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1752, 1605, 1508, 1476.

7) N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール(450mg, 1.51ミリモルのアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(284mg, 1.51ミリモル)および1-エチル-

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(435mg, 2.27ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(231mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(396mg, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 14.7, 10.5$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz), 3.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.62-4.74 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.19 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.60 (6H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1638, 1512.

mp 163-164°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$: S: C, 65.23; H, 4.89; N, 2.72; S, 6.22

Found: C, 65.02; H, 5.02; N, 2.79; S, 6.22.

【0401】実施例269

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}エチル)-1-ナフトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}プロパン-1-オール(450mg, 1.51ミリモルのアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(287mg, 1.51ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(435mg, 2.27ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(231mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml \times 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(447mg, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.85 (1H, dd, $J = 15.2, 10.8$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 15.0, 3.9$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 7.02-7.12 (3H, m), 7.30-7.58 (8H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1642, 1626, 1601, 1537, 1512.

mp 192-193°C

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: S: C, 62.66; H, 3.90; N, 2.71; S, 6.20

Found: C, 62.56; H, 3.86; N, 2.66; S, 6.34.

【0402】実施例270

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド
 1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸
 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボニトリル (5.0 g, 21.44ミリモル) の酢酸 (20 ml) 溶液に濃塩酸 (20 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、析出した結晶をろ取り、水で洗浄し、目的物 (4.76 g, 88%) を得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 11.00-11.80 (1H, br).

$IR_{\nu max}^{KBr} cm^{-1}$: 1726, 1701, 1624, 1597, 1508.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{24}O_4F_4$: C, 42.88; H, 1.60

Found: C, 43.13; H, 1.60.

2) (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メタノール水素化リチウムアルミニウム (1.40 g, 36.89ミリモル) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸 (4.65 g, 18.44ミリモル) を0°Cにて徐々に加えた。反応液を0°Cにて10分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をセライトでろ過後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、目的物 (3.54 g, 81%) を得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.87 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.20 (3H, m).

$IR_{\nu max}^{KBr} cm^{-1}$: 1611, 1510, 1441.

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル

(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メタノール (3.48 g, 14.6ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンホルホニル (1.25 ml, 16.1ミリモル) およびトリエチルアミン (3.05 ml, 21.9ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製

した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (3.07 g, 14.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0.58 g, 60%油性, 14.6ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (4.49 g, 71%) を得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (3H, s), 7.08-7.20 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

$IR_{\nu max}^{KBr} cm^{-1}$: 1736, 1688, 1599, 1508.

mp 83-84°C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{15}O_5F_5$: C, 55.82; H, 3.51

Found: C, 55.87; H, 3.42.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (2.79 g, 20.5ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g, 40.9ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル (4.4 g, 10.2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (4.40 g, 100%) を得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84-3.02 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

$IR_{\nu max}^{KBr} cm^{-1}$: 1725, 1607, 1510.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{17}O_5F_5$: C, 55.56; H, 3.96

Found: C, 55.33; H, 3.97.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-

イル) メチル] プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル] プロパン酸エチル (4.20g, 9.71ミリモル) のメタノール (20ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.7ml, 19.4ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3.50g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.84-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 6.92-7.12 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1752, 1676.

mp 90-91°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}_5$: C, 53.48; H, 3.24

Found: C, 53.48; H, 3.18.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル] プロパン酸 (3.3g, 8.16ミリモル) のテトラヒドロフラン (120ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.94ml, 8.98ミリモル) とトリエチルアミン (1.71ml, 12.2ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.74g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.20-2.40 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.28 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1751, 1736, 1611, 1513.

mp 191-192°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 53.88; H, 3.01; N, 3.49

Found: C, 54.06; H, 3.22; N, 3.60.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.50g, 3.74ミリモル) のエタノール (10ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.40ml, 11.2ミリモル) を加え、80°Cにて終夜撹拌した。反応液に水 (20ml) を加え、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.00-1.60 (2H, br), 2.36 (1H, dd, $J = 14.0, 10.2$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz), 3.18-3.30 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.14 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1605, 1508, 1279, 1219.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 54.41; H, 3.76; N, 3.73

Found: C, 54.40; H, 3.66; N, 3.66.

8) N-{(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール (250mg, 0.67ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (125mg, 0.67ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (191mg, 1.00ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (102mg, 0.67ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (257mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 5.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.84-6.00 (1H, m), 6.19 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1607, 1510.

mp 184-185°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{F}_5$: C, 63.85; H, 4.43; N, 2.57

Found: C, 63.79; H, 4.70; N, 2.64.

【0403】実施例271

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロパン-1-オール (250 mg, 0.67ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (127 mg, 0.67ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (191 mg, 1.00ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (102 mg, 0.67ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (290 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84 (1H, dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.27 (1H, s), 4.64-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90-7.22 (7H, m), 7.36-7.66 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1603, 1534, 1512.

mp 193-194°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{F}_6$: C, 61.43; H, 3.50; N, 2.56

Found: C, 61.32; H, 3.57; N, 2.58.

【0404】実施例272

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4-tert-ブチルフェニル)メタノール (14.1 g, 86.0ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液に塩化メタンホルニル (7.47 ml, 94.6ミリモル) およびトリエチルアミン (18.0 ml, 129ミリモル) を加え、室温で2時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

(19.5 g, 86.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (3.44 g, 60%油性, 86.0ミリモル) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (31.1 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (9H, s), 3.29 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.22-7.44 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1570.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 70.53; H, 6.77

Found: C, 70.38; H, 7.02.

2) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (22.3 g, 163.6ミリモル) のジエチルエーテル (500 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (12.4 g, 327.2ミリモル) を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (30.5 g, 81.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分撹拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml \times 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (26.8 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.27 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.14 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1713, 1597, 1574.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 68.83; H, 7.34

Found: C, 68.71; H, 7.32.

3) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (26.5 g, 70.7ミリモル) のメタノ

ール (200 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml, 140 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (15.0 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.28 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1599, 1576.

mp 117-118°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$: C, 69.26; H, 6.68

Found: C, 69.18; H, 6.68.

4) (4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブチルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸 (14.5 g, 40.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (9.63 ml, 44.7 ミリモル) とトリエチルアミン (8.50 ml, 60.9 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、目的物 (9.6 g, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.29 (9H, s), 2.04-2.36 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.40 (6H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1734.

mp 215-216°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$: C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07

Found: C, 69.65; H, 6.46; N, 4.10.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブチルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (9.50 g, 27.6 ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (17.3 ml, 138 ミリモル) を加え、80°C にて終夜攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減

圧留去し、目的物 (8.82 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.30 (9H, s), 2.31 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.42 (1H, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1597, 1574, 1512, 1474.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]

[7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (355 mg, 1.17 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (220 mg,

1.17 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (336 mg, 1.76 ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (179 mg, 1.17 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (348 mg, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.30 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.78 (3H, m), 2.96 (1H, d, $J = 14.4, 4.8$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.88-6.02 (1H, m), 6.28 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz), 6.98-7.18 (4H, m), 7.20-7.38 (8H, m), 7.47 (1H, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1633, 1514.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2$: C, 76.29; H, 7.02; N, 2.87

Found: C, 76.19; H, 7.15; N, 2.83.

【0405】実施例273

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (355 mg, 1.17 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフトレンカルボン酸 (223 mg, 1.17 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (336 mg, 1.76 ミリモル) および1-

ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (179 mg, 1.17 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (333 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.74 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.70-4.86 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.24-7.60 (8H, m), 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1640, 1624, 1599, 1580, 1514.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 73.27; H, 5.98; N, 2.85

Found: C, 73.05; H, 5.74; N, 3.09.

【0406】実施例 274

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (1.0 g, 3.15 ミリモル) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (651 mg, 3.15 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (725 mg, 3.78 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (482 mg, 3.15 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.04 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.60 (10H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1636, 1572, 1518.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C, 71.15; H, 5.77; N, 2.77

Found: C, 71.10; H, 5.83; N, 2.56.

【0407】実施例 275

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (300 mg, 0.94 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-フルオロナフタレンカルボン酸 (180 mg, 0.94 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (217 mg, 1.13 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (145 mg, 0.94 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.24 g, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 4.02 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.07 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.22-7.44 (7H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1636, 1595, 1584, 1520, 1507.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_2$: C, 72.47; H, 6.04; N, 2.82

Found: C, 72.47; H, 6.23; N, 2.60.

【0408】実施例 276

1) 2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4-tert-ブトキシフェニル)メタノール (5.0 g, 27.7 ミリモル) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.36 ml, 30.5 ミリモル) およびトリエチルアミン (5.8 ml, 41.6 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (6.29 g, 27.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.11 g, 60% 油性, 27.7 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネ

シウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し目的物(8.26g, 77%, 粗製)を得た。

2) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛(5.79g, 42.5ミリモル)のジエチルエーテル(150ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.22g, 85.0ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキサプロパン酸エチル(8.26g, 21.2ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-2:1)で精製し目的物(7.12g, 86%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1609, 1597, 1574, 1507.

3) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル(7.12g, 18.2ミリモル)のメタノール(60ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(18.2ml, 36.4ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(4.70g, 82%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.29 (9H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1705.

mp 81-82℃

4) (4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロ

パン酸(4.50g, 14.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.39ml, 15.7ミリモル)とトリエチルアミン(3.00ml, 21.4ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水(200ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物(4.01g, 80%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.18 (1H, dd, J = 13.8, 11.1 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 13.8, 3.9 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.95 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m).

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 1734, 1507, 1476, 1435, 1391, 1364.

mp 165-166℃

Anal. Calcd for C₂₀H₂₂NO₃Cl: C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89

Found: C, 66.65; H, 6.26; N, 3.69.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.80g, 10.6ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.96ml, 31.7ミリモル)を加え、80℃にて6時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物(2.67g, 76%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.30 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR_ν max^{KBr}cm⁻¹: 1574, 1507, 1476, 1366.

mp 93-94℃

Anal. Calcd for C₁₉H₂₃NO₂Cl: C, 68.35; H, 7.25; N, 4.20

Found: C, 68.21; H, 7.28; N, 4.18.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*][7]アンチレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-

1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (169 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (351 mg, 77%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.76 (3H, m), 2.94 (1H, d, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.32 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.58-4.72 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.92-6.08 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88-7.20 (7H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

IR_ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1507.

mp 180-181°C

Anal. Calcd for C₃₁H₃₄NO₃Cl: C, 73.87; H, 6.80; N, 2.78

Found: C, 73.62; H, 6.81; N, 2.85.

【0409】実施例 277

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (171 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (278 mg, 61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90-7.02 (3H,

m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02-8.10 (1H, m).

IR_ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1626, 1599, 1582, 1507.

mp 161-162°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₃ClF: C, 71.21; H, 5.78;

N, 2.77

Found: C 71.10; H, 5.94; N, 2.53.

【0410】実施例 278

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (186 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (136 mg, 29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.72 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14-7.62 (8H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR_ν max^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1572, 1507.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₃Cl₂: C, 68.97; H, 5.59;

N, 2.68

Found: C, 68.68; H, 5.69; N, 2.53.

【0411】実施例 279

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]-1,

3-オキサゾリジン-2-オン (2.06 g, 5.55 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.45 g, 6.66 ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (68 mg, 0.56 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.17 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.62 (1H, dd, $J = 14.4, 9.0$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82-7.00 (3H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1823, 1725, 1611, 1597, 1514.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SF}_4$: C, 56.05; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 56.08; H, 4.56; N, 2.98.

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.12 ミリモル) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に過よ素酸ナトリウム (1.36 g, 6.36 ミリモル) の水溶液 (50 ml) を加えた。反応液を 10 分攪拌後、塩化ルテニウム (41 mg, 0.21 ミリモル) を加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.93 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.90-7.20 (5H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1817, 1725, 1611, 1514.

mp 158-159°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SF}_4$: C, 52.48; H, 4.20; N, 2.78; F, 15.09; S, 6.37

Found: C, 52.51; H, 4.00; N, 2.55; F, 15.06; S, 6.40.

3) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.90 g, 1.79 ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (10.8 ml, 5.40 ミリモル) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.72 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.74-3.00 (3H, m), 3.96-4.16 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.95 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.50-7.64 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1694, 1510, 1368.

mp 152-153°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SF}_4$: C, 52.83; H, 4.86; N, 2.93

Found: C, 52.67; H, 4.74; N, 2.97.

【0412】実施例 280

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド
1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}プロパン-1-オール
(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル}エチルカルバミン酸 tert-ブチル (620 mg, 1.30 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°C で 10 分攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (0.52 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, dd, $J = 13.8, 9.9$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1603, 1508, 1431, 1366.

2) N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェ

ニル)-2-ヒドロキシ-1-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕ベンジル〕エチル〕-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕〔7〕アンメレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕フェニル〕プロパン-1-オール(260mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕シクロヘプテン-1-カルボン酸(130mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(252mg, 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.82-5.98 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1508, 1449, 1366.

mp 156-157°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SF}_4$: C, 61.42; H, 4.60; N, 2.56

Found: C, 61.25; H, 4.57; N, 2.57.

【0413】実施例281

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕ベンジル〕エチル〕-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕フェニル〕プロパン-1-オール(260mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(131mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネ

シウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(218mg, 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.84-3.20 (3H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96-7.24 (4H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.64-7.80 (2H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1514, 1369.

mp 157-158°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{SF}_5$: C, 59.01; H, 3.67; N, 2.55

Found: C, 58.88; H, 3.64; N, 2.53.

【0414】実施例282

N-〔(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル〕-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル
3-ヒドロキシ安息香酸エチル(15.2g, 0.10モル)のN, N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、臭化イソプロピル(12.1ml, 0.13モル)とヨウ化ナトリウム(19.5g, 0.13モル)を加えて70°Cで15時間撹拌した。反応液に水(500ml)を加えて酢酸エチル(500, 200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(12.4g, 64%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.70 (2H, m).

2) 3-イソプロピルオキシベンジルアルコール
3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル(12.0g, 61.8ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(3.52g, 92.7ミリモル)を少量ずつ加えた。室温で1時間撹拌した後、氷冷下で水(10ml)を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、目的物(10.0g, 97%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.50-4.65 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.26 (1H, t, $J = 8.2$ Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-〔3-(イソプロピルオキシ)ベンジル〕プロパン酸エチル
3-イソプロピルオキシベンジルアルコール(7.31g, 44ミリモル)の酢酸エチル(50ml)溶液に、

氷冷下塩化メタンスルホン(3.56 ml, 46 ミリ
 モル)とトリエチルアミン(6.69 ml, 48 ミリモ
 ル)を加えて室温で2.5時間攪拌した。不溶物を
 濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。
 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル
 (8.41 g, 40 ミリモル)のジメトキシエタン(50 ml)
 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(1.60 g, 60%
 油性, 40 ミリモル)を加えて1時間攪拌した。これ
 に上で得たメシレートのジメトキシエタン(20 ml)
 溶液を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に水
 (200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml)で抽出し
 た。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマト
 グラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製
 して、目的物(12.5 g, 87%)を得た。

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 1736, 1688, 1599, 1508, 1258, 123
 3, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.13(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30(6
 H, d, J = 6.2 Hz), 3.28(2H, d, J = 7.4 Hz), 4.15(2
 H, q, J = 7.2 Hz), 4.57(1H, d, J = 7.8 Hz), 4.40-
 4.60(1H, m), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.25(3H, m),
 7.90-8.10(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)
 ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛(9.12 g, 67.0 ミリモル)のジエ
 チルエーテル(100 ml)懸濁液に、水素化ホウ素ナ
 トリウム(5.07 g, 134 ミリモル)を少量ずつ加
 えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエ
 ーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-フル
 オロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキ
 シ)ベンジル]プロパン酸エチル(12.0 g, 33.
 5 ミリモル)のジエチルエーテル(20 ml)溶液を加
 えた。室温で2時間攪拌した後、再び氷冷し、1規定塩
 酸で反応を止めた。混合物を水洗後、無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロ
 マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で
 精製して、目的物(10 g, 83%)を無色油状物とし
 て得た。

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 1728, 1603, 1510, 1260, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.94(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30(6
 H, d, J = 6.2 Hz), 2.80-3.00(4H, m), 3.89(2H, d, J
 = 7.2 Hz), 4.40-4.60(1H, m), 5.01(1H, s), 6.58-6.
 75(3H, m), 6.98-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニ
 ル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)
 ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-
 ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジ
 ル]プロパン酸エチル(9.8 g, 27.2 ミリモル)

のメタノール(50 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウ
 ム水溶液(27.2 ml, 54.4 ミリモル)を加えて
 室温で3時間攪拌した。反応液に6規定塩酸(100 ml)
)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(200, 10
 0 ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから
 結晶化させて、目的物(7.44 g, 82%)を得た。

mp 101-102°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1694, 1514, 1451, 1292, 1260, 1229,
 1152, 1119.

Anal. Calcd for C $_{19}$ H $_{21}$ FO $_4$ (MW332.37)

Calcd: C, 68.66; H, 6.37

Found: C, 68.52; H, 6.37

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.29(6H, d, J = 6.2 Hz), 2.80-3.
 15(3H, m), 4.40-4.60(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 6.5
 5-6.80(3H, m), 6.95-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).
 6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニ
 ル)-4-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1,
 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-
 ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジ
 ル]プロパン酸(7.14 g, 21.5 ミリモル)のテ
 トラヒドロフラン(100 ml)溶液にアジ化ジフェニ
 ルホスホリル(6.0 ml, 27.9 ミリモル)とトリ
 エチルアミン(4.19 ml, 30.1 ミリモル)を加
 えて室温で1時間攪拌した。その後、5時間加熱還流
 した後、反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水(100 ml)
)を加えて酢酸エチル(200 ml)で抽出した。抽出液
 を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留
 去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキ
 サン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製して、目的
 物(14.7 g, 91%)を得た。

mp 114-115°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1738, 1582, 1514, 1385, 1248, 1227,
 1157.

Anal. Calcd for C $_{19}$ H $_{20}$ FN $_3$ O $_3$ (MW329.36)

Calcd: C, 69.29; H, 6.12; N, 4.25

Found: C, 69.27; H, 6.16; N, 4.26.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.32(6H, d, J = 6.0 Hz), 2.05-2.
 35(2H, m), 4.15-4.60(1H, m), 4.96(1H, brs), 5.78(1
 H, d, J = 7.6 Hz), 6.50-6.65(2H, m), 6.70-6.80(1H,
 m), 7.00-7.25(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フル
 オロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニ
 ル]-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-
 [3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1, 3-オキ
 サゾリジン-2-オン(5.85 g, 17.8 ミリモル)
 のエタノール(30 ml)溶液に、8規定水酸化ナトリ
 ム水溶液(8.9 ml, 71.0 ミリモル)を加えて

5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(5.0 g, 93%)を得た。

mp 98-99°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3364, 1605, 1582, 1508, 1252, 1211, 1154, 1044.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$ (MW303.37)

Calcd: C, 71.26; H, 7.31; N, 4.62

Found: C, 71.30; H, 7.46; N, 4.55.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.28(1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.73(1H, dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.45-4.60(1H, m), 4.67(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.45(5H, m).

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール(0.46 g, 1.5ミリモル)と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)で精製して、目的物(0.55 g, 77%)を結晶として得た。

mp 161-162°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3274, 1638, 1510, 1258, 1225, 833.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FNO}_3$ (MW473.58)

Calcd: C, 76.08; H, 6.81; N, 2.96

Found: C, 76.10; H, 6.73; N, 2.89.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80(2H, m), 2.96(1H, dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz), 4.10(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.40-4.60(1H, m), 4.60-4.80(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 5.66(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.90-6.00(1H, m), 6.40(1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.65-6.85(3H, m), 6.95-7.25(7H, m), 7.35-7.50(2H, m).

【0415】実施例283

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシ

ベンジル)エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール(0.46 g, 1.5ミリモル)と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム: 酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(0.65 g, 91%)を結晶として得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3281, 1640, 1624, 1539, 1514, 1256, 1229.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW475.53)

Calcd: C, 73.25; H, 5.72; N, 2.95

Found: C, 72.87; H, 5.57; N, 2.84.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6)$ (1drop) δ : 1.26(6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.70-3.00(2H, m), 4.40-4.60(1H, m), 4.65-4.85(1H, m), 4.95-5.10(2H, m), 6.70-6.85(3H, m), 6.85-7.60(10H, m), 7.74(1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.06(1H, d, $J = 7.6$ Hz).

【0416】実施例284

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド

1) 3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル 3-ヒドロキシ安息香酸エチル(20 g, 0.13モル)のジクロロメタン(200 ml)溶液に、イソブテン(約30 g)と濃硫酸(0.5 ml)を加えて2日間放置した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(17.3 g, 63%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37(9H, s, Bu^t), 3.91(3H, s), 7.15-7.25(1H, m), 7.33(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.65-7.70(1H, m), 7.76(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール 3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル(16.7 g, 80ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、氷冷水素化リチウムアルミニウム(4.55 g, 120ミリモル)を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水(10 ml)を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留

物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1-2：1）で精製して、目的物（12.8g, 88%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(9H, s, Bu^t), 4.66(2H, d, H =6.0 Hz), 6.93(1H, m), 7.00(1H, brs), 7.07(1H, d, J =7.4 Hz), 7.25(1H, t, J =7.4 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキサプロパン酸エチル

3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール（10.8g, 60ミリモル）の酢酸エチル（100ml）溶液に、氷冷下塩化メタンスルホン（4.88ml, 63ミリモル）とトリエチルアミン（9.2ml, 66ミリモル）を加えて室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキサプロパン酸エチル（12.6g, 60ミリモル）のジメトキシエタン（100ml）溶液に、氷冷下水酸化ナトリウム（2.4g, 60%油性, 60ミリモル）を加えて10分間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン（20ml）溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水（200ml）を加えて酢酸エチル（200ml \times 2）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して、目的物（20.1g, 90%）を得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{heat cm}^{-1}}$: 1740, 1686, 1599, 1508, 1485, 1366, 1233, 1152.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(3H, t, J =7.0 Hz), 1.28(9H, s, Bu^t), 3.29(2H, d, J =7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J =7.0 Hz), 4.56(1H, t, J =7.4 Hz), 6.67-6.90(2H, m), 6.95(1H, d, J =7.6 Hz), 7.05-7.20(3H, m), 7.90-8.05(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

無水塩化亜鉛（8.17g, 60ミリモル）のジエチルエーテル（100ml）懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（4.54g, 120ミリモル）を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキサプロパン酸エチル（10.8g, 30ミリモル）のジエチルエーテル（20ml）溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、水で反応を止めた。混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液と水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して、目的物（8.9g, 79%）を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{heat cm}^{-1}}$: 1728, 1605, 1510, 1260, 1225, 1179, 1154.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93(3H, t, J =7.2 Hz), 1.31(9H, s, Bu^t), 2.90-3.05(3H, m), 3.87(2H, d, J =7.2 Hz), 4.95-5.10(1H, m), 6.70-6.80(1H, m), 6.80(1H, d, J =7.8 Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

5) (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル（8.8g, 23.5ミリモル）のメタノール（100ml）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（23.5ml, 47ミリモル）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液（100ml）を加えて酸性とした後、酢酸エチル（200ml）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸を得た。上で得た化合物のテトラヒドロフラン（150ml）溶液にアジ化ジフェニルホスホリル（6.57ml, 30.6ミリモル）とトリエチルアミン（4.59ml, 32.9ミリモル）を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水（200ml）を加えて酢酸エチル（200ml）で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1-2：1）で精製して、目的物（6.92g, 86%）を得た。

mp 131-132°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1742, 1603, 1514, 1364, 1240, 1223, 1148.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ (MW343.40)

Calcd: C, 69.95; H, 6.46; N, 4.08

Found: C, 69.96; H, 6.38; N, 4.11.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(9H, s, Bu^t), 2.10-2.40(2H, m), 4.15-4.30(1H, m), 4.91(1H, brs), 5.79(1H, d, J =7.8 Hz), 6.60-6.80(2H, m), 6.80-6.95(1H, m), 7.05-7.25(3H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン（6.6g, 19.2ミリモル）のエタノール（30ml）溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液（9.6ml, 76.9ミリモル）を加

えて4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(150ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(5.86g, 96%)を得た。

mp 132-133°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3362, 3295, 1601, 1582, 1507, 1485, 1363, 1208, 1152, 1036.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ (MW317.40)

Calcd: C, 71.90; H, 7.62; N, 4.41

Found: C, 71.69; H, 7.65; N, 4.35.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(9H, s, Bu^t), 2.29(1H, dd, $J = 14.0, 10.2$ Hz), 2.74(1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.20-3.35(1H, m), 4.66(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.75-6.90(3H, m), 7.70-7.25 (3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

7) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(1.59g, 5.0ミリモル)と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(1.14g, 6.0ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(1.20g, 7.0ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.07g, 7.0ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(2.27g, 93%)を結晶として得た。

mp 180-181°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3420, 3312, 1644, 1539, 1508, 1223, 1150.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW489.55)

Calcd: C, 73.60; H, 5.97; N, 2.86

Found: C, 73.61; H, 6.00; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(9H, s, Bu^t), 2.73(1H, dd, $J = 14.1, 10.6$ Hz), 3.03(1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.90(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.00-5.15(1H, m), 5.85(1H, brd, $J = 4.4$ Hz), 6.80-7.30(8H, m), 7.4-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0417】実施例285

N-[(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シ

クロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(0.48g, 1.5ミリモル)と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-3:1)で精製して、目的物(0.63g, 86%)を結晶として得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3303, 1638, 1537, 1512, 1443, 1256, 1225, 1150, 1032.

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FNO}_3$ (MW487.61)

Calcd: C, 76.36; H, 7.03; N, 2.87

Found: C, 76.29; H, 7.20; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30(9H, s, Bu^t), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.96(1H, d, $J = 7.3, 4.4$ Hz), 4.06(1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.60-4.80(1H, m), 5.01(1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.65(1H, brd, $J = 8.0$ Hz), 5.90-6.05(1H, m), 6.25(1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.78-7.30 (9H, m), 7.30-7.50(2H, m).

【0418】実施例286

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシベンジル)エチル]-1-ナフトアミド
4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド(0.30g, 0.61ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(5ml)を加えて、50°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製して、目的物(0.18g, 68%)を結晶として得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1601, 1537, 1512, 1262, 1231, 1157, 1053.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$ (MW433.45)

Calcd: C, 72.05; H, 4.88; N, 3.23

Found: C, 71.61; H, 5.14; N, 3.07.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50-2.75(2H, m), 3.10-3.30(1H, m), 4.30-4.55(1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.73(1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.60-6.75(3H, m), 7.00-7.70(9H,

m), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25-8.40 (1H, m), 9.21 (1H, s).

【0419】実施例287

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.278 g (0.769ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 0.13 g (1.54ミリモル)をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながら室温でクロロ炭酸ベンジル 0.12 ml (0.85ミリモル)を、そのまま3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.344 g 収率 90% mp 136-137°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.64-2.91 (3H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.82 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 4.85-5.04 (3H, m), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.96-7.09 (5H, m), 7.21-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3326, 1692, 1545, 1198, 1115 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₂₂F₅NO₄: C, 60.61; H, 4.48; N, 2.83. Found: C, 60.81; H, 4.53; N, 2.99.

【0420】実施例288

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル 60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 17.8 g (445ミリモル)をトルエン 300 ml 中に懸濁し、ジエチルホスホ酢酸エチル 99.8 g (445ミリモル)のトルエン 50 ml 溶液を室温で加え、30分間攪拌した。これに2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナール (Tetrahedron Lett., 1273-1275 (1973) 参照) 60.16 g (370.8ミリモル)のトルエン 50 ml 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量 55.97 g 収率 65%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.06 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.66 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1

Hz), 5.63 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m); IR (neat) 2963, 1717, 1310, 1167, 1038, 702 cm⁻¹

2) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル 55.97 g (240.9ミリモル)のエタノール 150 ml 溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)5gを触媒として、室温常圧で一晩水素添加した。反応液の触媒をろ別し、触媒はエタノールで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量 45.47 g 収率 81%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.51 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m); IR (neat) 2961, 1736, 1171, 704 cm⁻¹

3) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル 45.47 g (194.0ミリモル)、水酸化ナトリウム 15.5 g (388ミリモル)、水 200 ml、メタノール 200 ml、テトラヒドロフラン 100 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈した。これをジエチルエーテルで洗浄した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、目的物を得た。無色液体 収量 38.35 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.88 (6H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.52 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (neat) 3100-2850, 1715, 1452, 1416, 1302, 702 cm⁻¹

4) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸 38.30 g (185.7ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に室温で塩化オキザリル 24.3 ml (279ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム 49.5 g (371ミリモル)の塩化メチレン 250 ml 懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 800 ml 溶液を2日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して

(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量29.55g 収率85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.45-1.51 (2H, m), 2.62 (2H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 1.0$ Hz, 7.2 Hz), 7.31 (1H, dt, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.43 (1H, dt, $J = 1.6$ Hz, 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1682, 1601, 1468, 1289, 770 cm^{-1}

5) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 29.20g (155.1ミリモル) のメタノール150ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム5.87g (155ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量28.96g

収率98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.72 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.54-1.97 (4H, m), 1.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.67 (2H, br s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 7.2 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.0$ Hz); IR (neat) 3353, 2951, 2928, 1456, 1044, 756 cm^{-1}

6) 4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 28.72g (150.9ミリモル) と N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン50.1ml (332ミリモル) のヘキサン200ml溶液に、氷冷下で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液208ml (332ミリモル) を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス50gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/1) に通し、7, 7-ジメチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロヘプタ [c d] [2] ベンゾフラン-2 (6H)-オンの粗生成物 (31.00g) を黄色の湿った固体として得た。水素化リチウムアルミニウム5.73g (151ミリモル) のテトラヒドロフラン200ml懸濁液に、氷冷下、上で得た固体のテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。

反応液を氷冷した後、水6ml、15%水酸化ナトリウム水溶液6ml、水15mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/2)、ヘキサンより結晶化して目的物を得た。白色結晶

収量19.15g 収率58%

mp 107-108℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.76 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.28 (1H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.30 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.63 (1H, br t, $J = 5.3$ Hz), 2.93 (1H, br s), 3.22 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 5.3$ Hz, 11.9 Hz), 4.85 (1H, dd, $J = 5.7$ Hz, 11.9 Hz), 5.24-5.32 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m); IR (KBr) 3312, 2951, 1402, 1016, 997, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76.33; H, 9.15. Found: C, 76.37; H, 9.28.

7) 4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 18.87g (85.65ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.5g、トリエチルアミン14.3ml (103ミリモル) のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシラン14.2g (94.2ミリモル) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量28.90g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.76 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.30 (1H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.30 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.02 (1H, br s), 3.23 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.23-5.31 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.06-7.15 (2H, m); IR (neat) 3391, 2951, 2928, 2857, 1470, 1254, 1076, 837, 775 cm^{-1}

8) tert-ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラ

ヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール 28.90 g (86.38ミリモル)、トリエチルアミン 24.1 ml (173ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン 1.06 g (8.64ミリモル) のアセトニトリル 100 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド 14.8 g (130ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 5.49 g (130ミリモル) を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN,N-ジメチルホルムアミド 100 ml にとかし、8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 25.8 ml (173ミリモル) を加え、80℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 10.25 g 収率 38%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.01 (6H, s), 1.65 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.32 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.25 (1H, td, J = 7.0 Hz, 10.7 Hz), 6.64 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1464, 1256, 1111, 1074, 837, 775 cm⁻¹

10) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール tert-ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 7.306 g (23.08ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に室温で1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 27.7 ml (27.7ミリモル) を加え、室温で15分間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 4.484 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.35 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.32 (1H, td, J = 7.0 Hz, 10.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.11-7.31 (3H, m); IR (neat) 3318, 2951, 1454, 774 cm⁻¹

10) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール 4.429 g (2

1.90ミリモル) のアセトン 100 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 5.47 g (53.7ミリモル) と濃硫酸 4 ml を水 15 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で1.5時間撹拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 ml を加え、そのまま0.5時間撹拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量 3.087 g 収率 65% mp 132-134°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.03 (6H, s), 1.66 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.37 (2H, s), 6.33 (1H, td, J = 7.3 Hz, 10.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2550, 1682, 1464, 1451, 1308, 1279, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₂: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.97; H, 7.57.

11) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.367 g (1.016ミリモル)、6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.22 g (1.02ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.16 g (1.02ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (1.02ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.443 g 収率 78%

mp 115-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (6H, s), 1.64 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, s), 2.79 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.13 (1H, td, J = 7.1 Hz, 10.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.01-7.14 (7H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1512, 1227, 1200, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₃₀F₈N₃O₃: C, 66.

54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.47; H, 5.46; N, 2.49.

【0421】実施例289

N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン12.5g (60.0ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド10.7g (60.0ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)30mgの四塩化炭素30ml溶液を0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル11.63g (49.98ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物2.00g (50.0ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの1, 2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で8時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量12.58g 収率57%

mp 49-51°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1661, 1434, 1215, 1148, 1132 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 49.27; H, 3.45. Found: C, 49.24; H, 3.20.

2) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 塩化亜鉛7.76g (57.0ミリモル)をジエチルエーテル150ml中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム4.31g (114ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジ

エチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル12.50g (28.48ミリモル)を氷冷下で加え、室温にて2時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量12.70g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.95-3.09 (3H, m), 3.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1451, 1302, 1277, 1198, 1125, 801 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル14.27g (32.37ミリモル)、水酸化ナトリウム2.39g (64.7ミリモル)、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で6時間撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量9.181g 収率69% mp 105-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.03-3.11 (3H, m), 5.15-5.17 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3358, 3100-2550, 1692, 1453, 1287, 1204, 1117, 801 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 46.56; H, 3.17. Found: C, 46.59; H, 3.20.

4) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサグリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸8.996g (21.79ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液にトリエチルアミン3.65ml (26.2ミリモル)、ジフ

エニルホスホリルアジド6.60g(24.0ミリモル)を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量8.480g 収率95%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.55 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.4 Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 5.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3274, 1761, 1451, 1196, 1119, 1001 cm⁻¹

5) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン8.480g(20.69ミリモル)と水酸化ナトリウム3.31g(82.8ミリモル)をエタノール40ml-水3ml中で、4時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。黄色液体 収量7.648g 収率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.45 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 13.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.5 Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1586, 1487, 1451, 1302, 1279, 1196, 1121, 801 cm⁻¹

6) N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.582g(1.516ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.29g(1.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.23g(1.52ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジ

メチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.29g(1.52ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.623g 収率74% mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.95-2.07 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.96 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.83 (2H, s), 7.02-7.21 (6H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1537, 1451, 1202, 1117 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄ClF₄NO₃S: C, 58.54; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 58.29; H, 4.36; N, 2.47.

【0422】実施例290

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-ブロモフェニル)-3-オキサプロパン酸エチル

4-ブロモアセトフェノン(80g, 0.40モル)とエタノール(1ml)、炭酸ジエチル(350ml)の混合液に水素化ナトリウム(32g, 60%油性)を氷冷下に少量ずつ加えて室温で4時間撹拌した。反応液を0°Cに冷却し、6規定塩酸(200ml)を加えて、酢酸エチル(200, 100ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、目的物(108.9g, 定量的)を油状物として得た。

IR_{max}^{Neat}cm⁻¹:1742, 1688, 1586, 1424, 1323, 1264, 1200, 1073, 1009.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.26(3H×3/4, t, J = 7.2 Hz), 1.31(3H×1/4, t, J = 7.2 Hz), 3.96(2H×3/4, s), 4.21(2H×3/4, q, J = 7.2 Hz), 4.27(2H×1/4, q, J = 7.2 Hz), 5.65(1H×1/4, s), 7.50-7.70(2H×5/4, m), 7.75-7.90(2H×3/4, m).

2) 3-(4-ブロモフェニル)-3-オキサ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(25g, 0.12モル)の酢酸エチル(400ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(21.4, 0.12モル)と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル

(0.2 g)を加えて2.5時間加熱還流した、反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンを得た。3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(27.1 g, 100ミリモル)のジメトキシエタン(150 ml)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(4.0 g, 60%油性, 0.1モル)を加えて1時間撹拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンのジメトキシエタン(20 ml)溶液を滴下し、室温で15時間撹拌した。反応液に水(300 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン=1:2-1:5)で精製し、ヘキサンから結晶化させて、目的物(21.1 g, 44%)を得た。

mp 48-49°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1721, 1684, 1588, 1277, 1198, 1134, 845.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇BrF₄O₄ (MW477.24)

Calcd: C, 50.33; H, 3.96

Found: C, 55.55; H, 3.83

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.12(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55(1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.2 Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.20-7.35(1H, m), 7.42(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89(2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛(11.4 g, 83.8ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.34 g, 168ミリモル)を少量ずつ加えて、2時間撹拌した。不溶物を母液で除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷し、これに3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(20 g, 41.9ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えた。室温で2時間撹拌した後、再び氷冷し、2規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル(200, 100 ml)で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製して、目的物(20 g, 定量)を無色油状物として得た。

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 1715, 1590, 1487, 1302, 1279, 1198, 1123, 1011.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-

3.15(4H, m), 3.90(2H, d, J = 7.2 Hz), 5.02(1H, br), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.40-7.60(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(19.5 g, 40.7ミリモル)のメタノール(100 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(40.7 ml, 81.4ミリモル)を加えて室温で2.5時間撹拌した。反応液に6規定塩酸(50 ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物(16.7 g, 91%)を得た。

mp 85-86°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1696, 1487, 1279, 1206, 1127.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅BrF₄O₄ (MW451.21)

Calcd: C, 47.91; H, 3.35

Found: C, 47.97; H, 3.33

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.85-3.15(3H, m), 5.06(1H, d, J = 3.8 Hz), 5.88(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(2H, m), 7.49(2H, d, J = 8.4 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-ブロモフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(16.2 g, 35.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液にアジ化ジフェニルホスホリル(10.0 ml, 46.7ミリモル)とトリエチルアミン(7.0 ml, 50.3ミリモル)を加えて室温で1時間撹拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml \times 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて母液で、目的物(14.7 g, 91%)を得た。

mp 136-137°C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1738, 1489, 1200, 1125, 848.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄BrF₄NO₃ (MW448.21)

Calcd: C, 48.24; H, 3.15; N, 3.13

Found: C, 48.30; H, 2.87; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.15-2.40(2H, m), 4.20-4.35(1H,

m), 5.03(1H, brs), 5.77(1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 2.7 Hz), 6.87(1H, s), 6.94(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.55-7.65(2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-ブロモフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (14.0 g, 31.2ミリモル)のエタノール (50 ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (15.6 ml, 125ミリモル)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml)を加えて酢酸エチル (200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサノジエチルエーテルから結晶化させて、目的物 (12.8 g, 97%)を得た。

mp 84-86°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3362, 1611, 1588, 1485, 1308, 1196, 1119, 1034, 1007.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆BrF₄NO₂ (MW422.21)

Calcd: C, 48.36; H, 3.82; N, 3.32

Found: C, 48.59; H, 3.57; N, 3.37.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36(1H, dd, J = 13.4, 10.6 Hz), 2.76(1H, dd, J = 13.4, 3.4 Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.65(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.99(1H, s), 7.06(2H, t, J = 6.6 Hz), 7.20-7.40(3H, m), 7.51(2H, d, J = 8.6 Hz).

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール 5.647 g (13.37ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 2.52 g (13.4ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.05 g (13.4ミリモル)をアセトニトリル 40 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 2.56 g (13.4ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 7.306 g 収率 92% mp 184-185°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04

(2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.9 Hz, 11.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.03-7.17(4H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3260, 1640, 1532, 1487, 1198, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆BrF₄NO₃: C, 58.80; H, 4.42; N, 2.36. Found: C, 58.75; H, 4.43; N, 2.35.

【0423】実施例291

N-[(1RS, 2SR)-2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.511 g (0.863ミリモル)、フェニルボロン酸 0.16 g (1.29ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0.10 g (0.086ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.18 g (1.73ミリモル)をトルエン 8 ml-水 8 ml 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.269 g 収率 53%

mp 122-123°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.82 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.97-7.17 (6H, m), 7.31-7.64 (10H, m); IR (KBr) 3250, 1634, 1530, 1487, 1285, 1194, 1115, 770, 700 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₂F₄NO₃·0.1H₂O·0.5i-Pr₂O: C, 71.04; H, 5.99; N, 2.18. Found: C, 70.75; H, 5.99; N, 2.23.

【0424】実施例292

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジ

ル]-2-[4-(3-チエニル)フェニル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.519g (0.876ミリモル)、チオフェン-3-ボロン酸O.17g (1.31ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)O.10g (0.088ミリモル)と炭酸ナトリウムO.19g (1.75ミリモル)をトルエン8ml-水8ml中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量0.334g 収率64%

mp 178-179℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.92-2.04 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.0 Hz, 12.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.95-7.17 (6H, m), 7.26-7.50 (6H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3283, 2936, 1640, 1532, 1200, 1123, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₉F₄NO₃: C, 66.54; H, 4.91; N, 2.35. Found: C, 66.37; H, 4.86; N, 2.28.

【0425】実施例293

N-[(1RS, 2SR)-2-(2'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.529g (0.893ミリモル)、2-クロロフェニルボロン酸O.42g (2.68ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)O.20g (0.18ミリモル)と炭酸ナトリウムO.38g (3.58ミリモル)をトルエン8ml-水8ml中で、90℃で2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸

エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.203g 収率36%

mp 172-173℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.46-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3753, 3233, 3061, 1640, 1306, 1198, 1123, 1030, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 66.99; H, 5.05; N, 2.08.

【0426】実施例294

N-[(1RS, 2SR)-2-(4'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、4-クロロフェニルボロン酸O.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)O.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウムO.27g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量0.136g 収率26%

mp 167-168℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3289, 2932, 1638, 1530, 1487, 1204, 1123, 1096, 818 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.37; H, 4.87; N, 2.15.

【0427】実施例295

N-[(1RS, 2SR)-2-(3'-クロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、3-クロロフェニルボロン酸0.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム0.27g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量0.165g 収率31%

mp 131-132°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.28-7.43 (3H, m), 7.46-7.60 (6H, m); IR (KBr) 3270, 2938, 1640, 1514, 1200, 1125, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.42; H, 4.80; N, 2.10.

【0428】実施例296

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.530g (0.895ミリモル)、2-メトキシフェニルボロン酸0.20g (1.34ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10g (0.089ミリモル)と炭酸ナトリウム0.19g (1.79ミリモル)をトルエン8ml-水8ml中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注

ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.307g 収率55%

mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97-7.18 (8H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3264, 2938, 1638, 1528, 1487, 1275, 1190, 1117, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₃F₄NO₃·0.2H₂O: C, 69.38; H, 5.40; N, 2.25. Found: C, 69.11; H, 5.33; N, 2.05.

【0429】実施例297

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、4-メトキシフェニルボロン酸0.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム0.27g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.310g 収率59%

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.86 (3H, s), 4.73-4.81 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96-7.16 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49-7.59 (6H, m);

IR (KBr) 3299, 2930, 1638, 1530, 1503, 1277, 1229, 1198, 1125, 820 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}$ O_4 : C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.69; H, 5.17; N, 2.10.

【0430】実施例298

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
0.500 g (0.844ミリモル)、3-メトキシフェニルボロン酸0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム0.27 g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.241 g 収率46%
mp 79-81℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.1 Hz, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.20 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 2932, 1638, 1518, 1483, 1298, 1277, 1194, 1121, 779 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}$ O_4 : C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.76; H, 5.70; N, 2.07.

【0431】実施例299

N-[(1RS, 2SR)-2-(4'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-

5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
0.822 g (1.388ミリモル)、4-ホルミルフェニルボロン酸0.31 g (2.08ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.16 g (0.14ミリモル)と炭酸ナトリウム0.29 g (2.78ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.214 g 収率25%
mp 174-176℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.14 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.6 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3324, 2940, 1701, 1626, 1605, 1532, 1308, 1275, 1200, 1119, 806, 774 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}$ O_4 : C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 69.89; H, 5.19; N, 2.01.

【0432】実施例300

N-[(1RS, 2SR)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
0.812 g (1.371ミリモル)、3-ホルミルフェニルボロン酸0.41 g (2.74ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミリモル)と炭酸ナトリウム0.44 g (4.11ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量0.285 g 収率34%

mp 103-105°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.67 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 5.14 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 12.9 Hz), 6.25 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57-7.67 (5H, m), 7.88 (2H, d, $J = 2.1$ Hz, 7.2 Hz), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, s); IR (KBr) 3264, 2938, 1701, 1640, 1518, 1449, 1304, 1279, 1198, 1123, 793 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.08; H, 5.19; N, 2.16.

【0433】実施例301

N-[(1RS, 2SR)-2-(2'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.371 ミリモル)、2-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27 ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.44 g (4.11 ミリモル)をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90°C で 1 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 0.423 g 収率 50%

mp 195-196°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.16 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.7$ Hz, 11.4 Hz), 6.26 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.98-7.18 (6H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.40-7.68 (7H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 3227, 2930, 1688, 1636, 1304, 1198, 1123, 770 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.00; H, 5.13; N, 2.20.

【0434】実施例302

N-[(1RS, 2SR)-2-[2'-(ヒドロキシメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(2'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.68 mg (0.272 ミリモル)のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 10 mg (0.27 ミリモル)を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 137 mg 収率 81%

mp 152-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.60 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.62 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.8$ Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.04-7.17 (5H, m), 7.27-7.43 (6H, m), 7.51-7.58 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1638, 1526, 1200, 1125, 1036, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.39; N, 2.16.

【0435】実施例303

N-[(1RS, 2SR)-2-[3'-(ヒドロキシメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.23 mg (0.199 ミリモル)のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 8 mg (0.20 ミリモル)を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 101 mg 収率 82%

mp 178-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.74 (1H,

t, J = 5.3 Hz), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 4.78 (2H, d, J = 4.2 Hz), 5.11 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 3.2 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.9 Hz, 11.7 Hz), 6.24 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.98-7.16 (6H, m), 7.26-7.64 (9H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1532, 1198, 1127, 787 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.22; N, 2.15.

【0436】実施例304

N-[(1RS, 2SR) -2-[4'-(ヒドロキシメチル)] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR) -2-(4'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 107 mg (0.173ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 7 mg (0.17ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間撹拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 85 mg 収率 80%

mp 189-191°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, br s), 4.72 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.87 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.63 (6H, m); IR (KBr) 3268, 1636, 1520, 1206, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.53; H, 5.24; N, 2.14.

【0437】実施例305

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-メチル-3-フェニルブタン酸

粉末状マグネシウム 9.56 g (393ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをテトラヒドロフラン 10 ml 中で撹拌しながら、1-クロロ-2-メチル-2-フェニルプロパン 26.53 g (157.3ミリモル)、1, 2-ジブromoエタン 29.6 g (157ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を反応液がゆるやかに還流する速度で滴下した。滴下終了後、60°C で 4 時間撹拌した。この反応液を -78°C に冷却し、砕いたドライアイス 50 g を注意して加え、反応液を撹拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物を水酸化ナトリウム 6 g と水 200 ml と混合した。得られた水溶液をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。黄色液体 収量 20.83 g 収率 74%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.47 (6H, s), 2.65 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m), 10.48 (1H, br s); IR (neat) 2967, 1699, 1634, 1260, 1167, 772, 700 cm^{-1}

2) 3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール

水素化リチウムアルミニウム 8.62 g (228ミリモル) のテトラヒドロフラン 200 ml 懸濁液に、氷冷下、3-メチル-3-フェニルブタン酸 20.26 g (113.7ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を氷冷した後、水 8 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml、水 20 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、目的物を得た。無色液体 収量 18.09 g 収率 97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.35 (6H, s), 1.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 7.14-7.40 (5H, m); IR (neat) 3333, 2965, 1497, 1445, 1057, 1022, 764, 700 cm^{-1}

3) 5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸

3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール 18.09 g (110.1ミリモル)、トリエチルアミン 23.0 ml (165ミリモル) の酢酸エチル 150 ml 溶液に氷冷下、塩化メタンスルホン 15.1 g (132ミリモル) の酢酸エチル 30 ml 溶液を滴下し、そのまま 15 分間撹拌した。生じた沈殿 (トリエチルアミン塩酸塩) をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮し、メシレートの粗生成物を黄色液体として得た。マロン酸ジエチル 22.8 g (132ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶

液に氷冷下で60%水素化ナトリウムのパラフィン懸濁物5.29g(132ミリモル)を徐々に加え、そのまま0.5時間撹拌した。これに、上で得た液体のテトラヒドロフラン50ml溶液を室温で滴下し、60℃で一晩撹拌した。反応液に水を加えて撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、(3-メチル-3-フェニルブチル)マロン酸ジエチル(31.8g)を無色液体として得た。上で得た液体と濃塩酸50mlを酢酸100ml中で100℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧留去した後、得られた残留物を175℃で4時間撹拌し、目的物を得た。黄色液体 収量18.86g 収率83%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.21-1.47 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29-7.35 (4H, m); IR (neat) 2963, 1709, 1279, 766, 700 cm⁻¹

4) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸18.86g(91.43ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド2滴のテトラヒドロフラン100ml溶液に室温で塩化オキザリル12.0ml(137ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム24.4g(183ミリモル)の塩化メチレン100ml懸濁液を撹拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン400ml溶液を2日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量5.780g 収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.36 (6H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.36-7.43 (3H, m); IR (neat) 2965, 1684, 1597, 1456, 1250, 764 cm⁻¹

5) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン5.780g(30.70ミリモル)のメタノール40ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム1.16g(30.7ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、

溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量5.245g 収率90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.61-1.94 (5H, m), 1.76 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m); IR (neat) 3335, 2926, 1476, 1443, 1362, 1030, 760 cm⁻¹

6) 4-ブromo-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール5.128g(26.95ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン6.89g(59.3ミリモル)のヘキサン100ml溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液37.1ml(59.3ミリモル)を滴下した後、35℃で一晩撹拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、1, 2-ジブromotetraフルオロエタン14.0g(53.9ミリモル)を加え、撹拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色固体 収量4.614g 収率64%

ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 91-92°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.05-2.36 (3H, m), 2.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.56-5.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.45 (2H, m); IR (KBr) 3354, 2955, 1447, 945, 918, 775, 747 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₇BrO: C, 58.01; H, 6.37. Found: C, 58.34; H, 6.51.

7) 1-ブromo-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン

4-ブromo-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール4.402g(16.35ミリモル)とp-トルエンスルホン酸一水和物0.31g(1.64ミリモル)のトルエン80ml溶液をディーンスタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件下0.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量3.887g 収率95%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.34 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.42-2.52 (2H, m), 6.05 (1H, td,

J = 4.4 Hz, 12.5 Hz), 6.91 (1H, td, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (neat) 2965, 2919, 1454, 1420, 1404, 885, 766 cm^{-1}

8) 5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

1-ブromo-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン 3.879 g (15.44 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液に、-78°C で 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 11.6 ml (18.5 ミリモル) を滴下した後、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を -78°C に冷却した後、砕いたドライアイス 5 g を加え、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄し、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して目的物を得た。白色結晶 収量 1.540 g 収率 46%

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.37 (6H, s), 1.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.44-2.54 (2H, m), 6.08 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.4 Hz), 6.92 (1H, td, J = 2.0 Hz, 12.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2650, 1688, 1426, 1306, 1279, 775, 764 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.99; H, 7.34.

9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.379 g

(1.049 ミリモル)、5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.23 g (1.05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1.05 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.20 g (1.05 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.545 g 収率 93%

mp 101-104°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.28 (6H, s), 1.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.36-2.45 (2H, m),

2.74 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.45 (1H, br s), 4.65-4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.69 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.74 (1H, td, J = 4.2 Hz, 12.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.02-7.15 (6H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3357, 2965, 1638, 1505, 1227, 1198, 1130 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.30; H, 5.50; N, 2.60.

【0438】実施例 306

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

4-(メチルスルホニル)アセトフェノン (10 g, 42.2 ミリモル) とエタノール (0.2 ml)、炭酸ジエチル (50 ml) の混合液に水素化ナトリウム (3.37 g, 60% 油性, 84.4 ミリモル) を少量ずつ加えて室温で 2 時間、60°C で 1 時間撹拌した。反応液を冷却し、1 規定塩酸 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製して、目的物 (3.76 g, 33%) を結晶として得た。

mp 50-52°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738, 1622, 1427, 1304, 1250, 1198, 1148, 1090.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}$ (MW 270.30)

Calcd: C, 53.32; H, 5.22

Found: C, 53.46; H, 5.25.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H \times 1/2, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H \times 1/2, t, J = 7.1 Hz), 3.08 (3H \times 1/2, s), 3.10 (3H \times 1/2, s), 4.04 (2H \times 1/2, q, J = 7.1 Hz), 4.23 (2H \times 1/2, q, J = 7.1 Hz), 5.76 (1H \times 1/2, s), 7.95-8.20 (4H, m).

2) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (2.84 ml, 16.8 ミリモル) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.0 g, 16.8 ミリモル) と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0.1 g) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサン

を加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンを得た。3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (3.5 g, 13.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (0.52 g, 6.0%油性, 13.0ミリモル) を加えて10分間撹拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-ブロモメチルベンゼンの1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 溶液を滴下し、室温で4時間撹拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1-2: 1) で精製し、目的物 (3.03 g, 49%) を油状物として得た。

IR_{max}^{heat} cm⁻¹: 1738, 1694, 1319, 1302, 1196, 1154, 1121.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13(3H, t, J = 7.1 Hz), 3.07(3H, s), 3.37(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.11(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60(1H, t, J = 7.6 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 7.00-7.35 (4H, m), 7.95-8.20 (4H, m). 3) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (1.72 g, 12.6ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.95 g, 25.2ミリモル) を少量ずつ加えて、1時間撹拌した。不溶物を母液で除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷し、これに3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (3.0 g, 6.30ミリモル) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液を加えた。室温で1時間撹拌した後、再び氷冷し、1規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル (100 ml) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製して、目的物 (2.60 g, 86%) を無色油状物として得た。

IR_{max}^{heat} cm⁻¹: 1726, 1306, 1198, 1152, 1090, 774. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80-3.10(3H, m), 3.06(3H, s), 3.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.95(2H, d, J = 7.1 Hz), 5.15-5.25(1H, m), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.85-7.10(3H, m), 7.21(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94(2H, d, J = 8.6 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

エチル (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (2.55 g, 5.33ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7 ml, 10.7ミリモル) を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に1規定塩酸 (30 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、目的物 (2.30 g, 96%) を油状物として得た。

IR_{max}^{heat} cm⁻¹: 1715, 1302, 1198, 1148, 1121, 1090, 961. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.05(2H, m), 3.05(3H, s), 3.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.90-7.10(3H, m), 7.22(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90(2H, d, J = 8.2 Hz). 5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.20 g, 4.88ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (1.37 ml, 6.35ミリモル) とトリエチルアミン (0.95 ml, 6.84ミリモル) を加えて室温で1時間撹拌した。その後、1時間加熱還流した後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1-1: 3) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて母液で除去し、目的物 (2.07 g, 95%) を得た。

mp 123-125°C

IR_{max}^{heat} cm⁻¹: 1740, 1588, 1314, 1152, 1115, 959.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₄NO₅S (MW 447.40)

Calcd: C, 51.01; H, 3.83; N, 3.13

Found: C, 50.87; H, 3.68; N, 2.98.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.40(2H, m), 3.10(3H, s), 4.25-4.45(1H, m), 5.10(1H, s), 5.89(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90(1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.34(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

ルスルホニル) フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル]-1-プロパノール (4 RS, 5 SR)-5-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1. 80 g, 4. 02 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5 ml, 12. 07 ミリモル) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物 (1. 49 g, 86%) を得た。

mp 93-95°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1586, 1298, 1200, 1148, 1117, 766.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₉F₄NO₄S · 1/2H₂O (MW430.42)

Calcd: C, 50.22; H, 4.68; N, 3.25

Found: C, 50.11; H, 4.43; N, 3.10.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.08 (3H, s), 3.30-3.50 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90 (1H, t, J = 53.1, 2.5 Hz), 6.9-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.2 Hz).

7) N-[(1 RS, 2 SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル) フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル]-1-プロパノール 0. 301 g (0. 714 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0. 13 g (0. 71 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 11 g (0. 71 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 14 g (0. 71 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末収量 0. 293 g 収率 69%

mp 154-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.06 (3H, s), 4.22 (1

H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.75 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.89 (1H, t, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.95 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.8 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.97-7.35 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3486, 3330, 2932, 1645, 1532, 1302, 1271, 1200, 1146, 1123, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₈N₄O₄S · 0.5H₂O: C, 59.99; H, 5.03; N, 2.33. Found: C, 60.02; H, 4.88; N, 2.48.

【0439】実施例 307

1-(2-エチルブチル)-N-[(1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] シクロヘキサカルボキサミド (1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0. 335 g (0. 927 ミリモル)、1-(2-エチルブチル) シクロヘキサカルボン酸 0. 22 g (1. 02 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0. 11 g (0. 93 ミリモル) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 14 g (0. 93 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 18 g (0. 93 ミリモル) を加え、80°C で 1 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。無色液体 収量 0. 416 g 収率 81%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.69-0.75 (6H, m), 0.96-1.47 (15H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 4.1 Hz, 14.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.42-4.50 (1H, m), 4.98 (1H, t, J = 3.0 Hz), 5.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.97 (1H, s), 7.04-7.11 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2932, 2861, 1636, 1609, 1508, 1449, 1304, 1279, 1223, 1196, 1123 cm⁻¹

【0440】実施例 308

4-[(1 RS, 2 SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル 1) 3-[4-(メトキシカルボニル) フェニル]-3-オキソプロピオン酸ベンジル 4-(メトキシカルボニル) 安息香酸 50. 95 g (282. 8 ミリモル) のテトラヒドロフラン 400 ml 溶

液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール50.4 g (311ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。この混合物にジメチルスルホキシド200 ml、マロン酸モノベンジルエステルモノカリウム塩78.8 g (339ミリモル)、塩化マグネシウム16.2 g (170ミリモル)を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量31.19 g 収率35%

酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。mp 74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.94 (1.2H, s), 3.96 (1.8H, s), 4.07 (1.2 Hz, s), 5.20 (1.2H, s), 5.27 (0.8H, s), 5.80 (0.4H, s), 7.22-7.43 (5H, m), 7.84 (0.8H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1.2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (0.8H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1.2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1281, 1211, 1204, 1109, 818, 731 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 69.40; H, 5.24.

2) 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン48.4 g (233ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド41.4 g (233ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)0.1 gを四塩化炭素100 ml中で0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸ベンジル66.08 g (211.6ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン200 ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物8.89 g (222ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルブロミドの1, 2-ジメトキシエタン50 ml溶液を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量98.99 g 収率90%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz,

3.95 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.03 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.08 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 7.01-7.49 (9H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 1728, 1694, 1281, 1196, 1119 cm^{-1}
3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル

塩化亜鉛52.0 g (382ミリモル)をジエチルエーテル250 ml中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム28.9 g (764ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル98.98 g (190.9ミリモル)のジエチルエーテル100 ml溶液を氷冷下で滴下し、そのまま1時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-2/1)、目的物を得た。無色液体 収量69.90 g 収率70%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.93-3.10 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.11 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.91-7.03 (5H, m), 7.16-7.38 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3480, 1723, 1281, 1196, 1119 cm^{-1}

4) (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル69.90 g (134.3ミリモル)のエタノール200 ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)5 gを触媒として、一晩常温常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、エタノールで洗浄し、集めたろ液の溶媒を減圧留去して、粗(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸を無色泡状物として得た。上で得た泡状物をテトラヒドロフラン150 mlに溶かし、トリエチルアミン22.5 ml (161ミリモ

ル)、ジフェニルホスホリルアジド40.7g(148ミリモル)を加え、70℃で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、N,N-ジメチルホルムアミド-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量40.33g 収率70%

mp 155-158℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.17-2.34 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.25-4.36 (1H, m), 5.07 (1H, br s), 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3250, 1736, 1279, 1206, 1113 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇F₄NO₅·0.5DMF: C, 55.67; H, 4.45; N, 4.53. Found: C, 55.60; H, 4.18; N, 4.83.

5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン20.04g(46.89ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル12.3g(56.3ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.57g(4.69ミリモル)のアセトニトリル150ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量21.14g 収率86%

mp 140-141℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.35 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 1786, 1717, 1360, 1331, 1281, 1200, 1113, 1071 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₂₅F₄NO₇: C, 56.93; H, 4.78; N, 2.66. Found: C, 57.05; H, 4.76; N, 2.71.

6) 4-[(1RS, 2SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テ

ラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル20.82g(39.47ミリモル)のメタノール50ml-テトラヒドロフラン100ml溶液に水酸化ナトリウム1.66g(41.4ミリモル)のメタノール20ml溶液を氷冷下加え、室温で10分間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量16.05g 収率81%

mp 148-150℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.45 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 4.61 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 5.03 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3330, 3206, 1721, 1678, 1551, 1300, 1283, 1202, 1175, 1113, 1098 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₇F₄NO₆: C, 57.48; H, 5.43; N, 2.79. Found: C, 57.43; H, 5.71; N, 2.62.

【0441】実施例309

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

1) 4-[(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

4-[(1RS, 2SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル15.72g(31.35ミリモル)、濃塩酸10mlのメタノール150ml溶液を60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量12.27g 収率98%

mp 100-101℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.37 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.7 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.3 Hz, 10.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3150-2850, 1725, 1281, 1198, 1111 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₄NO₄: C, 56.86; H, 4.77; N, 3.49. Fo

und: C, 56.68; H, 4.92; N, 3.26.

2) 4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル

4-[(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 10.80 g (26.91ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 5.06 g (26.9ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.12 g (26.9ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 5.16 g (26.9ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 13.24 g 収率 86%

mp 137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3256, 2934, 1719, 1636, 1528, 1439, 1285, 1194, 1115, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_5$: C, 65.14; H, 5.11; N, 2.45. Found: C, 64.98; H, 5.39; N, 2.35.

【0442】実施例 310

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸 4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 12.93 g (22.62ミリモル)のメタノール 40 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 67.9 ml (67.9ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 10.52 g 収率 83%

mp 210-211°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br s), 5.85 (1H, t, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 3020-2860, 1686, 1640, 1279, 1202, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_5$: C, 64.63; H, 4.88; N, 2.51. Found: C, 64.50; H, 4.80; N, 2.39.

【0443】実施例 311

N-[(1RS, 2SR)-2-[(4-(アミノカルボニル)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸 0.284 g (0.509ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 86 mg (0.56ミリモル)をアセトニトリル 10 ml-N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.56ミリモル)を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これに塩化アンモニウム 54 mg (1.02ミリモル)、トリエチルアミン 0.21 ml (1.53ミリモル)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.227 g 収率 80%

mp 197-199°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.81-2.95 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.35 (1H, br s), 5.84 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.29 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.14 (5H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3310, 1636, 1615, 1524, 1206, 1121, 777 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.71; H, 5.17; N, 4.95. Found: C, 63.68; H, 5.30; N, 4.88.

【0444】実施例312

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてジメチルアミン・塩酸塩を用い、実施例311と同様にして、目的物0.244g(82%)を白色粉末として得た。

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 15.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.41 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3326, 2942, 1638, 1620, 1518, 1194, 1115 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.74; H, 5.52; N, 4.79. Found: C, 65.58; H, 5.63; N, 4.81.

【0445】実施例313

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ビペリジノカルボニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドアミンとしてビペリジンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g(86%)を白色結晶として得た。

mp 176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.51 (2H, br s), 1.68 (4H, br s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, d, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.7 Hz), 3.32 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 4.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3430, 3328, 2940, 2863, 1640, 1516, 1437, 1277, 1209, 1123, 768 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.30; H, 5.81; N, 4.48. Found: C, 67.20; H, 5.78; N, 4.47.

【0446】実施例314

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-(アニリノカルボニル)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてアニリンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g(85%)を白色粉末として得た。

mp 205-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.31 (1H, s); IR (KBr) 3297, 2938, 1647, 1532, 1507, 1443, 1323, 1200, 1121, 752, 694 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.35; H, 5.10; N, 4.43. Found: C, 68.10; H, 5.07; N, 4.42.

【0447】実施例315

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(イソプロピルアミノ)カルボニル]フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてイソプロピルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.258g(84%)を白色粉末として得た。

mp 215-217°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.14 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3295, 2971, 2930, 1638, 1537, 1213, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66.21; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 66.00; H, 5.50; N, 4.65.

【0448】実施例316

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-(ベンジルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてベンジルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.297g(90%)を白色粉末として得た。

mp 216-217°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 5.01 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.84 (1H, td, $J = 5.5$ Hz, 11.3 Hz), 5.99 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 52.9 Hz), 6.11 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.17-7.39 (7H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (1H, t, $J = 5.6$ Hz); IR (KBr) 3297, 2932, 1638, 1615, 1537, 1200, 1130, 698 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.72; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 68.59; H, 5.06; N, 4.22.

【0449】実施例317

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(ブチルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてブチルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.284 g (91%)を白色粉末として得た。

mp 207-208°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.42 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.86 (1H, td, $J = 5.2$ Hz, 12.1 Hz), 5.97 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.14 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.17 (7H, m), 7.26 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3308, 2934, 1640, 1612, 1537, 1201, 1128, 696 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 66.66; H, 5.92; N, 4.57. Found: C, 66.44; H, 5.88; N, 4.40.

【0450】実施例318

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル
2-メチル桂皮酸50.71 g (312.7ミリモル)のテトラヒドロフラン500 ml溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール55.8 g (344ミリモル)を室温で加え、そのまま1時間撹拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカリウム塩58.5 g

(344ミリモル)および塩化マグネシウム16.4 g (172ミリモル)を室温で加え、60°Cで一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量37.24 g 収率51%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.29 (1.2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (1.8H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.43 (1.8H, s), 2.45 (1.2H, s), 3.70 (0.8H, s), 4.23 (0.8H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.24 (1.2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.17 (0.6H, s), 6.36 (0.6H, dd, $J = 1.4$ Hz, 15.8 Hz), 6.74 (0.4H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.70 (0.6H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.93 (0.4H, d, $J = 16.2$ Hz); IR (neat) 2980, 1740, 1636, 1595, 1420, 1236, 1148, 1038, 754 cm^{-1}

2) 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸エチル
(E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル37.24 g (160.3ミリモル)のエタノール100 ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム3.03 g (80.2ミリモル)を少しずつ加えた後、そのまま10分間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(E)-3-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)ペンタ-4-エン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。上で得た液体とトリエチルアミン33.5 ml (240ミリモル)の酢酸エチル180 ml溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド22.0 g (192ミリモル)を氷冷下滴下し、そのまま15分間撹拌した。生じた沈殿(トリエチルアミン塩酸塩)を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン200 mlに溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン28.8 ml (192ミリモル)を加え、室温で0.5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、5-(2-メチルフェニル)ペンタ-2, 4-ジエン酸エチル((2E, 4E)体と(2Z, 4E)体の混合物)を黄色液体として得た。上で得た液体のエタノール40 ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)1.5 gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物

を得た。無色液体 収量13.92g 収率39%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.52-1.80 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.12 (4H, s); IR (neat) 2938, 1736, 1181, 745 cm^{-1}

3) 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸

5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸エチル13.92g (63.18ミリモル)、水酸化ナトリウム5.05g (126ミリモル)、水30ml、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄後、得られた水溶液を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色結晶 収量12.04g 収率99%

mp 57-58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.54-1.82 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (4H, s); IR (KBr) 3070-2520, 1698, 1462, 1437, 1406, 1329, 1289, 1260, 1208, 941, 739 cm^{-1}

4) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸11.92g (62.00ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド2滴のテトラヒドロフラン50ml溶液に室温で塩化オキサリル8.11ml (93.0ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム16.5g (124ミリモル)の塩化メチレン100ml懸濁液に撹拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン250ml溶液を1日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量10.14g 収率94%

ヘキサンより再結晶して白色結晶を得た。

mp 65-66°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.69-1.91 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); IR (KBr) 2940, 1671, 1586, 1460, 1271, 793 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 82.72; H, 8.10. Found: C, 82.68; H, 8.15.

5) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ

[a]シクロヘプテン-5-オン9.797g (56.23ミリモル)のメタノール40ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム2.13g (56.2ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量8.345g 収率84%

mp 109-110°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.30-1.42 (1H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 12.9 Hz), 3.08 (1H, ddd, $J = 1.6$ Hz, 7.9 Hz, 14.5 Hz), 5.01 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 1.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.11 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); IR (KBr) 3293, 3189, 2928, 1466, 1439, 1096, 1049, 781, 747 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 81.77; H, 9.15. Found: C, 81.73; H, 8.93.

6) 4-ブromo-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール8.193g (46.48ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン11.9g (102ミリモル)のヘキサン100ml溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液63.9ml (102ミリモル)を滴下した後、35°Cで一晩撹拌した。反応混合物を-78°Cに冷却した後、1, 2-ジブromotetraフルオロエタン24.2g (93.0ミリモル)を加え、撹拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色固体 収量6.439g 収率54%

ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.25-1.44 (1H, m), 1.57-2.23 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.88 (1H, ddd, $J = 1.7$ Hz, 6.8 Hz, 14.3 Hz), 3.26 (1H, dt, $J = 1.8$ Hz, 13.0 Hz), 5.65-5.71 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3326, 2930, 1456, 1090, 1049, 995, 930, 856, 806 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}$: C, 56.49; H, 5.93. Found: C, 56.48; H, 5.83.

7) 1-ブromo-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン

4-ブromo-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール6.213g (24.35ミリモル)、p-トルエンスルホン酸-

水和物 0.46 g (2.44 ミリモル) のトルエン 100 ml 溶液をディーン-スタークトラップを取り付けた反応器中で 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量 2.485 g 収率 43%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.99-2.13 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.22 (1H, td, $J = 6.2$ Hz, 11.2 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (neat) 2930, 1451, 1127, 802, 779 cm^{-1}

8) 4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸
1-ブromo-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン 2.485 g (10.48 ミリモル) のジエチルエーテル 300 ml 溶液に、 -78°C で 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 9.82 ml (15.7 ミリモル) を滴下した後、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を -78°C に冷却した後、砕いたドライアイス 5 g を加え、撹拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルにて洗浄し、得られた水溶液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.080 g 収率 51%

mp $152-153^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.91-2.18 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.26 (1H, td, $J = 6.6$ Hz, 11.0 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3044-2510, 1686, 1300, 1271, 1258 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 76.98; H, 7.03.

9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.366 g (1.013 ミリモル)、4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.20 g (1.01 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1.01 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (1.01 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナ

トリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.461 g 収率 83%

mp $177-178^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.07 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.90 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.02 (1H, td, $J = 6.2$ Hz, 11.3 Hz), 6.29 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 6.96-7.11 (7H, m), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3279, 1638, 1512, 1200, 1127 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.03; H, 5.21; N, 2.52.

【0451】実施例 319

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル 1.975 g (8.124 ミリモル) のメタノール 300 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 0.40 g (10.6 ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に希塩酸を加え、室温で 1 時間撹拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メタノールの粗生成物を黄色液体 (1.72 g) として得た。上で得た液体、トリエチルアミン 1.70 ml (12.2 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 0.75 ml (9.75 ミリモル) を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 1.88 g (8.94 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.36 g (8.94 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、 70°C で 4 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1-6／1）、目的物を得た。淡黄色液体 収量2.418g 収率73%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.46 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.00 (1H, tt, $J = 3.3$ Hz, 52.7 Hz), 6.07 (1H, s), 7.18 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 8.06 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1690, 1601, 1447, 1283, 1233, 1182, 1159 cm^{-1}

2) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛6.35g (46.6ミリモル)をジエチルエーテル100ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム3.53g (93.2ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き（ジエチルエーテルで洗浄）、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル2.372g

(5.824ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を氷冷下加え、4時間加熱還流した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝6／1-3／1）、目的物を得た。無色液体 収量1.402g 収率59%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.98-3.26 (3H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.11 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 5.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.00 (1H, tt, $J = 3.3$ Hz, 52.7 Hz), 7.06 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3465, 1728, 1609, 1512, 1449, 1225, 1184, 1146 cm^{-1}

3) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル1.402g (3.425ミリモル)のメタノール30ml溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液6.85ml (6.85ミリモル)を加え、室温で2

時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸の粗生成物を、無色液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン30ml溶液にトリエチルアミン0.57ml (4.11ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.04g (3.77ミリモル)を加え、一晚70℃で攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-1／1）、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.921g 収率71%

mp 124-125℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.48 (1H, dd, $J = 5.3$ Hz, 15.5 Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 15.6 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 5.52 (1H, brs), 5.83 (1H, s), 6.00 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 52.7 Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.3 Hz); IR (KBr) 3156, 1755, 1447, 1235, 1209, 1150, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: C, 47.63; H, 2.93; N, 7.41. Found: C, 47.60; H, 2.98; N, 7.21.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン0.866g (2.289ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル0.60g (2.75ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン28mg

(0.23ミリモル)のアセトニトリル10ml溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（酢酸エチル）、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.785g 収率72%

mp 177-178℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, 15.6 Hz), 3.01 (1H, ddd, $J = 1.0$ Hz, 4.6 Hz, 15.4 Hz), 4.96-5.03 (1H, m), 5.36 (1H, s), 5.72 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.97 (1H, tt, $J = 3.3$ Hz, 52.8 Hz), 7.04 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1802, 1372, 1298, 1163 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_8$: C, 50.22; H, 4.00; N, 5.86. Found: C, 50.

16; H, 3.79; N, 5.88.

5) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 0.735 g (1.536ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 61 mg (1.54ミリモル) のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.626 g 収率 90%

mp 114-115°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.39 (9H, s), 2.69 (1H, br d, J = 2.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 15.5 Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 4.89 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.94 (1H, br s), 6.00 (1H, tt, J = 3.4 Hz, 52.7 Hz), 6.03 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 1680, 1530, 1449, 1190, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁F₅N₂O₅: C, 50.45; H, 4.68; N, 6.19. Found: C, 50.32; H, 4.58; N, 6.25.

【0452】実施例320

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル 0.291 g (0.643ミリモル)、濃塩酸 0.2 ml のメタノール 5 ml 溶液を 0.5 時間 60°C で攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] プロパン-1-オールの粗生成物を、白色固体 (0.227 g) として得た。上で得た固体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.10 g (0.71ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-

エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.251 g 収率 75%

mp 127-128°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 16.2 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.5 Hz), 6.03 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.7 Hz), 6.11 (1H, s), 6.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3289, 1640, 1514, 1449, 1188, 1146 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₃F₅N₂O₄: C, 59.77; H, 4.44; N, 5.36. Found: C, 59.82; H, 4.48; N, 5.34.

【0453】実施例321

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸 3.283 g (5.888ミリモル) の *tert*-ブチルアルコール 60 ml 溶液にトリエチルアミン 1.23 ml (8.83ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.78 g (6.48ミリモル) を加え、80°C で2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 2.714 g 収率 73%

mp 153-156°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.95-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (4H, s); IR (KBr) 3314, 1694, 1676, 1636, 1532, 1

314, 1211, 1161, 1115 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{DMF}$: C, 63.33; H, 6.18; N, 5.99. Found: C, 63.30; H, 6.07; N, 5.84.

【0454】実施例322

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR) -2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.547 g (2.461ミリモル)、濃塩酸0.5 mlのメタノール10 ml溶液を60℃で2時間撹拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1-1/3)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量0.150 g 収率12%
mp 153-155℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.70 (2H, brs), 4.65-4.74 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 7.03-7.15 (5H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (KBr) 3270, 1642, 1518, 1275, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.90; H, 5.34; N, 5.30. Found: C, 65.68; H, 5.15; N, 5.02.

【0455】実施例323

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 3-イソプロピルベンジルアルコール粉末状マグネシウム3.33 g (137ミリモル)、ヨウ素1かけらをテトラヒドロフラン10 ml中で撹拌しながら、3-イソプロピルブROMобенゼン10.91 g (54.80ミリモル)、1, 2-ジブROMエタン10.3 g (54.8ミリモル)のテトラヒドロフラン100 ml溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、70℃で1時間撹拌した。この反応液を-78℃に冷却し、砕いたドライアイス10 gを注意して加え、反応液を撹拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈

し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去し、3-イソプロピル安息香酸の粗生成物を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム3.12 g (82.2ミリモル)のテトラヒドロフラン100 ml懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン50 ml溶液を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応液を氷冷して、水3 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液3 ml、水7.5 mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で1時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液体 収量5.610 g 収率68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.85-2.99 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.34 (4H, m); IR (neat) 3320, 2961, 1464, 1017, 791, 704 cm^{-1}

2) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 3-イソプロピルベンジルアルコール2.595 g (17.27ミリモル)、トリエチルアミン3.61 ml (25.9ミリモル)の酢酸エチル30 ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン2.37 g (20.7ミリモル)の酢酸エチル10 ml溶液を滴下し、そのまま10分間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル3.63 g (17.3ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン30 ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.69 g (17.3ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン10 ml溶液を室温に加え、60℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量5.108 g 収率86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00-7.22 (6H, m), 7.96 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1507, 1271, 1233, 1159 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)

ル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.99 g (29.3 ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.22 g (58.6 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 5.016 g (14.65 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下に加え、0℃で 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 4.166 g 収率 83%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91-3.00 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3466, 2961, 1726, 1713, 1605, 1510, 1375, 1225, 1179, 1157, 1032, 837 cm⁻¹

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル 4.166 g (12.10 ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.97 g (24.2 ミリモル)、メタノール 30 ml、水 30 ml、テトラヒドロフラン 30 ml の混合物を、60℃で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.208 g 収率 84%

mp 102-104℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.89-3.07 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3341, 3100-2550, 1694, 1514, 1229, 1020, 837, 785, 702 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FO₃: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.02; H, 6.64.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサ

ゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸 2.982 g (9.426 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 1.58 ml (11.3 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.85 g (10.4 ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.680 g 収率 91%

mp 153-154℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 13.8 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.7 Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 4.24 (1H, ddd, J = 3.7 Hz, 8.2 Hz, 11.2 Hz), 4.94 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3306, 2969, 1759, 1723, 1701, 1510, 1424, 1225, 1078, 1007 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀FO₂: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.81; H, 6.60; N, 4.41.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.453 g (7.828 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.25 g (31.3 ミリモル) をエタノール 25 ml-水 1.5 ml 中で、3 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.999 g 収率 89%

mp 88-90℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.4 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 5.0 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3150-2780, 1508, 1215, 1046, 980, 818, 710 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₂FNO: C, 75.23; H, 7.72; N, 4.87. Found: C, 75.33; H, 7.82; N, 4.78.

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ

ニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.250 g (0.870ミリモル)、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.16 g (0.87ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.87ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.87ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.330 g 収率 83%

mp 165-167°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.20 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94-2.03 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 14.1 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 14.1 Hz), 4.18 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.6$ Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.2 Hz), 6.98-7.15 (7H, m), 7.22 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3281, 2961, 2942, 1640, 1510, 1225, 833, 704 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FNO}_2$: C, 78.75; H, 7.05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 7.15; N, 2.98.

【0456】実施例324

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.250 g (0.870ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.87ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.87ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.87ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.355 g 収率 89%

mp 159-160°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.18 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 14.4 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 3.06 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.02 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.08 (1H, t, $J = 3.9$

Hz), 5.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 9.9 Hz), 7.01-7.15 (6H, m), 7.25 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3272, 2965, 1640, 1626, 1601, 1539, 1512, 1329, 1264, 1229, 1051, 833, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 75.50; H, 5.94; N, 3.04. Found: C, 75.24; H, 5.94; N, 3.44.

【0457】実施例325

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) (4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 1.518 g (3.552ミリモル)と水素化ホウ素ナトリウム 1.34 g (35.5ミリモル)のメタノール 3 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を6時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、希塩酸を少しずつ加えて室温で0.5時間攪拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/2)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して目的物を得た。白色結晶 収量 0.899 g 収率 63%

mp 124-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 13.8 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz), 4.22-4.29 (1H, m), 4.75 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.94 (1H, br s), 5.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.3 Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3243, 1746, 1208, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 57.15; H, 4.29; N, 3.51. Found: C, 56.95; H, 4.05; N, 3.40.

2) 4-[(4RS, 5SR)-2-オキソ-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル]ベンズアルデヒド

塩化オキザリル 5.58 g (44.0ミリモル)のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に-78°Cでジメチルスルホキシド 6.24 ml (88.0ミリモル)のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下した。5分間攪拌した

後、(4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 11.71 g (29.32ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml-ジクロロメタン70ml-ジメチルスルホキシド30ml溶液を-78℃で加え、15分間撹拌した。これにトリエチルアミン24.5ml (176ミリモル)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量11.39g 収率98%

mp 132-133℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.26 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 13.5 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 5.10 (1H, brs), 5.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.1 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3243, 3144, 1742, 1703, 1238, 1198, 1144, 1121, 1090 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₅F₄NO₄: C, 57.44; H, 3.81; N, 3.53. Found: C, 57.28; H, 3.87; N, 3.39.

3) (4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-[(4RS, 5SR)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]ベンズアルデヒド 11.29 g (28.41ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 7.44 g (34.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.35 g (2.84ミリモル)のアセトニトリル50ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量12.38g 収率88%

mp 143-144℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.53 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.3 Hz), 4.85-4.91 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.84 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 1804, 1690, 1364, 1348, 1304, 1196, 1155, 1121, 1092, 1061 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₃F₄NO₆: C, 57.95; H, 4.66; N, 2.8

2. Found: C, 57.88; H, 4.49; N, 2.71.

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 12.20 g (24.53ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン50ml溶液に水酸化ナトリウム 1.03 g (25.8ミリモル)のメタノール15ml溶液を氷冷下加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量8.681g 収率75% mp 140-142℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.54 (1H, br s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.63 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 5.06 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3358, 1684, 1530, 1277, 1211, 1169, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₅·0.5H₂O: C, 57.50; H, 5.45; N, 2.92. Found: C, 57.33; H, 5.27; N, 2.89.

【0458】実施例326

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 8.465 g (17.96ミリモル)、トリフルオロ酢酸20mlのテトラヒドロフラン20ml溶液を0.5時間50℃で撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して褐色液体を得た。上で得た液体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 3.38 g (18.0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.75 g (18.0ミリモル)をアセトニトリル60ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 3.44 g (18.0ミリモル)を加え、室温で3日間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無

水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1-3／2）、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量4.388g 収率45%

mp 164-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.18 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3503, 3252, 1694, 1636, 1537, 1285, 1190, 1107, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄N₃O₃: C, 66.54; H, 5.03; N, 2.59. Found: C, 66.20; H, 5.00; N, 2.32.

【0459】実施例327

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.300g (0.554ミリモル)、ピペリジン0.11ml (1.1ミリモル)、酢酸0.06ml (1.1ミリモル)のメタノール10ml溶液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム70mg (1.1ミリモル)を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル＝3：2-クロロホルム／メタノール＝20／1）、ヘキサンより沈殿化して、3種の生成物を得た。N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量0.127g 収率38%

mp 104-106°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40-1.46 (2H, m), 1.53-1.60 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.37 (4H, br s), 2.65 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.46 (2H, s), 3.67 (1H, br s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.1 Hz, 12.3 Hz),

6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.15 (5H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3258, 2932, 1632, 1535, 1285, 1198, 1113 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₈F₄N₂O₃·1.0H₂O: C, 66.86; H, 6.41; N, 4.46. Found: C, 66.55; H, 6.35; N, 4.54.

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-[シアノ(ピペリジノ)メチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量35mg

mp 152-154°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.51 (4H, br s), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.74-2.84 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.78 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.81 (0.5H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.06-5.93 (1H, m), 5.79-5.84 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17-6.24 (1H, m), 6.94-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3353, 2940, 1638, 1522, 1202, 1121 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₇F₄N₃O₃: C, 68.02; H, 5.87; N, 6.61. Found: C, 67.81; H, 6.02; N, 6.54.

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量41g

mp 151-152°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.7 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1638, 1522, 1202, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₉F₄N₂O₃·0.1H₂O: C, 66.07; H, 5.40; N, 2.57. Found: C, 65.88; H, 5.29; N, 2.47.

【0460】実施例328

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコール10.5g(46.8ミリモル)、トリエチルアミン7.83ml(56.2ミリモル)の酢酸エチル80ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン5.90g(51.5ミリモル)の酢酸エチル20ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル10.66g(46.83ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン100ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物1.87g(46.8ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量17.22g 収率85%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 8.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.7 Hz); IR (neat) 1738, 1694, 1582, 1364, 1302, 1277, 1196, 1113 cm⁻¹

2) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛10.8g(79.0ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム5.98g(158ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル17.14g(39.51ミリモル)のジエチルエーテル50ml溶液を氷冷下で加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒

を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量13.52g 収率79%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.07 (3H, m), 3.28 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 0.5 Hz, 2.5 Hz, 8.3 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 2.1 Hz); IR (neat) 3353, 1728, 1588, 1460, 1375, 1302, 1279, 1198, 1119, 1026 cm⁻¹

3) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸(2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル13.52g(31.02ミリモル)、水酸化ナトリウム2.48g(62.0ミリモル)、メタノール50ml、テトラヒドロフラン20ml、水50mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量11.32g 収率90%

mp 88-91°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.92-3.11 (3H, m), 5.10 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3364, 2900-2400, 1686, 1590, 1462, 1316, 1279, 1227, 1202, 1113, 1082 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄ClF₄NO₄: C, 50.08; H, 3.46; N, 3.44. Found: C, 50.01; H, 3.53; N, 3.42. 4) (4RS, 5S)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸10.94g(26.83ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液にトリエチルアミン4.49ml(32.2ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド8.12g(29.5ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルへ

キサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8.107 g 収率 75%

mp 131-132°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.31 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.8 Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 5.30 Hz), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3252, 1740, 1208, 1134, 1105, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$: C, 50.45; H, 3.24; N, 6.92. Found: C, 50.41; H, 3.04; N, 6.95.

5) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 7.889 g (19.49ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 5.10 g (23.4ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.95ミリモル) のアセトニトリル 80 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 9.444 g 収率 96%

mp 130-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.54 (9H, s), 2.58 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 14.5 Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.2 Hz), 4.83-4.93 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.6$ Hz, 53.0 Hz), 6.52-6.57 (2H, m), 7.01 (1H, br d, $J = 8.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz); IR (KBr) 2988, 1796, 1730, 1366, 1343, 1319, 1204, 1154, 1115, 1074, 1024, 845, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52.34; H, 4.19; N, 5.55. Found: C, 52.27; H, 4.03; N, 5.35.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 9.144 g (18.11ミリモル) のメタノール 10 ml -テトラヒドロフラン

50 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.76 g (19.0ミリモル) のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8.441 g 収率 97%

mp 119-121°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.86 (1H, br s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.95 (1H, s), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 2.3$ Hz, 8.0 Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.8$ Hz); IR (KBr) 3378, 3175, 2982, 1682, 1524, 1460, 1196, 1125, 1105 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 52.67; H, 4.84; N, 5.85. Found: C, 52.95; H, 4.88; N, 5.83.

【0461】実施例 329

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 8.196 g (17.12ミリモル) とトリフルオロ酢酸 20 ml の混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 6.118 g 収率 94%

mp 97-98°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.37 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.2 Hz, 10.1 Hz), 3.58 (1H, br s), 4.75 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3358, 3065-2755, 1588, 1568, 1454, 1279, 1202, 1119, 1100, 1047 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 50.74; H, 3.99;

N, 7.40. Found: C, 50.60; H, 3.72; N, 7.13.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1.000 g (2.640ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.50 g (2.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.40 g (2.64ミリモル) をアセトニトリル 20 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.51 g (2.64ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.311 g 収率 91% mp 170-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.8 Hz, 11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.18 (5H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz); IR (KBr) 3247, 1634, 1530, 1462, 1277, 1198, 1121 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61.26; H, 4.59; N, 5.10. Found: C, 61.32; H, 4.75; N, 5.07.

【0462】実施例330

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.523 g (0.953ミリモル)、フェニルボロン酸 0.35 g (2.86ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.22 g (0.19ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.40 g (3.81ミリモル) をトルエン 10 ml - 水 10 ml

中で、110°Cで3日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.344 g 収率 61%

mp 174-175°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 4.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.4 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.17 (5H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1640, 1518, 1478, 1277, 1200, 1123, 743, 694 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$: C, 69.14; H, 5.12; N, 4.74. Found: C, 69.04; H, 5.04; N, 4.71.

【0463】実施例331

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1.000 g (2.640ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.50 g (2.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.40 g (2.64ミリモル) をアセトニトリル 20 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.51 g (2.64ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.338 g 収率 92%

mp 185-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.68-4.78 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz, 7.

93 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1624, 1539, 1456, 1196, 1125, 837, 766 cm^{-1} ;

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 58.87; H, 3.66; N, 5.08. Found: C, 58.84; H, 3.59; N, 5.13.

【0464】実施例332

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド 0.516 g (0.937ミリモル)、フェニルボロン酸 0.34 g (2.81ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.22 g (0.19ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.40 g (3.74ミリモル)をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、110℃で3日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。褐色非晶粉末 収量 0.154 g 収率 28%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.1 Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19-7.53 (9H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97-8.07 (4H, m), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3289, 1644, 1601, 1532, 1476, 1264, 1236, 1202, 1123, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: C, 66.89; H, 4.25; N, 4.73. Found: C, 66.57; H, 4.13; N, 4.82.

【0465】実施例333

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.200 g (0.554ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-

-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.258 g 収率 85%

mp 174-175℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.45-7.62 (5H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3270, 1634, 1537, 1512, 1227, 1192, 1119, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61.16; H, 3.85; N, 2.55. Found: C, 61.23; H, 3.86; N, 2.39.

【0466】実施例334

5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.200 g (0.554ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.240 g 収率 81%

mp 178-180℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 4.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.17 (6H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1640, 1541, 1512, 1250, 1229, 1198, 1128, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.09; H, 4.24; N, 2.56.

【0467】実施例335

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-[3-(2,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オン

マグネシウム14.1g(579ミリモル)、ヨウ素1かけらをジエチルエーテル100ml中で攪拌しながら、3-メチルプロモベンゼン90.0g(526ミリモル)のジエチルエーテル200ml溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。この反応液を-78℃に冷却して2,2,3,3-テトラフルオロプロピオン酸25.61g(175.4ミリモル)のジエチルエーテル100ml溶液を滴下し、4時間加熱還流した。反応液に氷冷下1規定塩酸を滴下した。ジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めたジエチルエーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量27.97g 収率72%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.45 (3H, s), 6.29 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 53.6 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 0.6 Hz, 7.8 Hz), 7.89-7.92 (2H, m); IR (neat) 1698, 1240, 1142, 1115, 1092, 789, 770, 743 cm⁻¹

2) 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オン9.11g(41.4ミリモル)のメタノール50ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム0.76g(20ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量6.131g 収率67%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.39 (3H, s), 4.95-5.10 (1H, m), 5.97 (1H, dd t, J = 3.3 Hz, 8.1 Hz, 53.2 Hz), 7.21-7.36 (4H, m); IR (neat) 3426, 1240, 1161, 1107, 1059, 762, 743 cm⁻¹

3) チオ酢酸O-フェニルO-[2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル]

2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール3.814g(17.17ミリモル)とフェニルクロロチオホルメート3.26g(18.9ミリモル)のアセトニトリル40ml溶液に4-N,N-ジメチルアミノピリジン4.62g(37.

8ミリモル)を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、アセトニトリルで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量6.189g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (3H, s), 5.89 (1H, tt, J = 5.0 Hz, 53.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.49 (7H, m); IR (neat) 1591, 1489, 1279, 1211, 1127, 1107, 1065, 774, 689 cm⁻¹

4) 1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン

チオ酢酸O-フェニルO-[2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル]6.189g(17.27ミリモル)、水素化トリブチルスズ7.49g(25.7ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)0.56g(3.43ミリモル)のベンゼン50ml溶液を80℃で6時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量1.412g 収率40%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.24 (2H, t, J = 17.7 Hz), 5.69 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 53.7 Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 1165, 1101, 1057 cm⁻¹

5) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル

1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン1.363g(6.611ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド1.18g(6.61ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)30mgの四塩化炭素20ml溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿をろ過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去して、3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロミドの粗生成物を無色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル1.39g(6.61ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン30ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.26g(6.61ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得た3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロミドの1,2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン

酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量1.849g 収率68%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.2 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.63 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.6 Hz), 7.08-7.24 (6H, m), 7.97 (2H, dd, 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1688, 1599, 1508, 1233, 1159, 1101, 849 cm⁻¹

6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛1.22g (8.92ミリモル)をジエチルエーテル30ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム0.68g (17.8ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素塩化亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル1.849g (4.462ミリモル)のジエチルエーテル20ml溶液を氷冷下で加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素塩化亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)、目的物を得た。無色液体 収量1.378g 収率74%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 2.98 (2H, s), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 3.87 (2H, dq, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.66 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.7 Hz), 7.01-7.11 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 1715, 1607, 1512, 1375, 1346, 1223, 1159, 1100, 1057, 839 cm⁻¹

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル1.378g (3.309ミリモル)、水酸化ナトリウム0.26g (6.62ミリモル)、メタノール10ml、水5ml、テトラヒドロフラン10mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン30ml溶液にトリエチルアミン0.55ml (3.97ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.00g (3.64ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.022g 収率80%

mp 91-93°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.24 (1H, d, J = 10.1 Hz, 14.0 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.5 Hz), 3.22 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.21-4.28 (1H, m), 5.15 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.9 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1757, 1740, 1512, 1343, 1223, 1167, 1094, 1051, 835, 712 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅N₂: C, 59.22; H, 4.19; N, 3.63. Found: C, 59.20; H, 4.22; N, 3.66.

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン0.880g (2.284ミリモル)と水酸化ナトリウム0.37g (9.14ミリモル)をエタノール10ml-水0.5ml中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.462g 収率60%

mp 98-99°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.36 (1H, d, J = 10.2 Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.8 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.15 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.8 Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.28-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3100-2750, 1508, 1406, 1362, 1223, 1103, 1042 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇F₅N₂O: C, 63.71; H, 5.05; N, 4.13. Found: C, 63.49; H, 5.07; N, 4.12.

9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール0.100g (0.295ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸55mg (0.29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物45mg (0.29ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩56mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.122g 収率81% mp 165-167°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.06 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.14 (1H, d, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.19 (5H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m); IR (KBr) 3272, 2938, 1638, 1512, 1345, 1227, 1182, 1101, 1038, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₂: C, 70.72; H, 5.34; N, 2.75. Found: C, 70.43; H, 5.26; N, 2.71.

【0468】実施例336

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール0.100g (0.295ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸56mg (0.29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物45mg (0.29ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩56mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.122g 収率81% mp 184-185°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.81 (1H,

dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.49 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.05 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16-7.57 (9H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1512, 1229, 1051, 837, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₂F₅NO₂: C, 68.10; H, 4.34; N, 2.74. Found: C, 67.77; H, 4.19; N, 2.74. 【0469】実施例337

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル
1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン2.368g (6.145ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル1.61g (7.37ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン75mg (0.61ミリモル)のアセトニトリル30ml溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量3.014g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.57 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.4 Hz), 3.11 (2H, br t, J = 18.3 Hz), 4.77-4.87 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.69 (1H, t, J = 3.2 Hz, 53.8 Hz), 6.60-6.64 (2H, m), 6.93 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.03-7.16 (4H, m); IR (neat) 2982, 1817, 1723, 1514, 1360, 1302, 1227, 1155, 1101, 1067 cm⁻¹

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル3.014g (6.209ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml溶液に水酸化ナトリウム0.26g (6.52ミリモル)のメタノール10ml溶液を氷冷下に加え、0°Cで0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.367g 収率83%

mp 168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.64-2.78 (2H, m), 3.21 (2H, t, $J = 17.7$ Hz), 4.05 (1H, br s), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, br s), 5.08 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz), 5.70 (1H, tt, $J = 3.9$ Hz, 53.4 Hz), 7.01-7.10 (5H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3349, 1680, 1535, 1227, 1173, 1113, 1007, 837 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 60.13; H, 5.70; N, 3.05. Found: C, 60.04; H, 5.73; N, 2.91.

【0470】実施例338

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 2.188g (4.762ミリモル)とトリフルオロ酢酸10mlの混合物を1時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。黄色液体 収量1.720g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.35 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.5 Hz), 3.24 (2H, t, $J = 18.6$ Hz), 3.25-3.29 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.70 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.8 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3365-2860, 1605, 1508, 1223, 1157, 1101, 1057, 837 cm^{-1}

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300g (0.835ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.16g

(0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13g (0.83ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16g (0.83ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.325g 収率74%

mp 165-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.22 (2H, t, $J = 18.0$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.68 (1H, tt, $J = 3.4$ Hz, 53.7 Hz), 5.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.5$ Hz, 11.7 Hz), 6.21 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.14-7.17 (3H, m), 7.7.28 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1638, 1514, 1229, 1105, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 68.04; H, 5.33; N, 2.65. Found: C, 67.89; H, 5.34; N, 2.47.

【0471】実施例339

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300g

(0.835ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.16g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13g (0.83ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16g (0.83ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.349g 収率79%

mp 172-173°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.86 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.1 Hz), 3.20 (2H, t, $J = 17.9$ Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.06 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.69 (1H, tt, $J = 3.5$ Hz, 53.5

Hz), 6.90 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3274, 1644, 1539, 1514, 1236, 1103, 1055, 837, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 65.54; H, 4.36; N, 2.64. Found: C, 65.53; H, 4.39; N, 2.34.

【0472】実施例340

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.285 g 収率 62%

mp 174-175°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.85 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 14.7 Hz), 3.21 (2H, t, $J = 18.0$ Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.69 (1H, tt, $J = 3.6$ Hz, 53.7 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.29 (8H, m), 7.45-7.56 (5H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3275, 1638, 1539, 1514, 1233, 1100, 837, 785, 708 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClF}_5\text{NO}_2$: C, 63.57; H, 4.23; N, 2.56. Found: C, 63.59; H, 4.14; N, 2.68.

【0473】実施例341

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル
3-トリル酢酸エチル 30.92 g (173.5ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物

15.3 g (382ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これにヨウ化メチル 32.2 ml (520ミリモル) を 0°C で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=50/1-15/1)、目的物を得た。無色液体 収量 30.22 g 収率 84%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.56 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.03-7.22 (4H, m); IR (neat) 2976, 1730, 1252, 1146, 702 cm^{-1}

2) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム 3.52 g (92.9ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に、氷冷下、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 19.16 g (92.88ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 3.5 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 3.5 ml、水 9 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 12.99 g 収率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.22 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.33 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.61 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.17-7.27 (3H, m); IR (neat) 3370, 2963, 1042, 783, 704 cm^{-1}

3) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパナール

塩化オキザリル 15.1 g (119ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に -78°C でジメチルスルホキシド 16.8 ml (237ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下した。5 分間攪拌した後、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール 12.99 g (79.09ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液を -78°C で加え、15 分間攪拌した。これにトリエチルアミン 66.1 ml (475ミリモル) を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 11.72 g 収率 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.45 (6H, s), 2.36 (3H,

s), 7.07-7.7.12 (3H, m), 7.27 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.49 (1H, s); IR (neat) 2975, 1728, 785, 704 cm^{-1}
4) 1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン

(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 7.31 g (45.4 ミリモル) の塩化メチレン 20 ml 溶液に -78°C で 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパナール 7.360 g (45.37 ミリモル) の塩化メチレン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液に水を加え、撹拌した後、塩化メチレン層を分離した。水層はジエチルエーテルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2.74 g 収率 33%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.33 (3H, dd, $J = 1.5$ Hz, 16.2 Hz), 1.40 (3H, dd, $J = 2.0$ Hz, 16.4 Hz), 2.37 (3H, s), 5.29 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz, 45.3 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.27 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); IR (neat) 2988, 1387, 1157, 1036, 775, 702 cm^{-1}

5) 2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン 2.747 g (14.91 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 2.65 g (14.9 ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.1 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジルプロミドの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 3.13 g (14.9 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 40 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.60 g (14.9 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 3.484 g 収率 60%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23-1.39 (6H, m), 3.34 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (0.5H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.58 (0.5H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.25 (0.5H, dd, $J = 14.1$ Hz, 45.0 Hz), 5.26

(0.5H, dd, $J = 13.4$ Hz, 45.2 Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.16-7.24 (4H, m), 7.97 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2986, 1736, 1686, 1599, 1508, 1269, 1236, 1159, 1032, 849 cm^{-1}

6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.37 g (17.4 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.32 g (34.8 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 3.412 g (8.695 ミリモル) のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2.919 g 収率 85%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.25-1.42 (6H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 3.86 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 14.2$ Hz, 45.2 Hz), 7.00-7.29 (6H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3445, 2986, 1728, 1605, 1510, 1375, 1225, 1159, 1032, 839 cm^{-1}

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.849 g (7.223 ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.58 g (14.4 ミリモル)、メタノール 10 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1.21 ml (8.67 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.19 g (7.95 ミリモル) を加え、 65°C で一晩撹拌した。反応液の

溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1）、目的物を得た。白色固体 収量2.245g 収率86%

mp 130-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.28-1.41 (6H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.24 (0.5H, dd, $J = 13.7$ Hz, 44.9 Hz), 5.25 (0.5H, dd, $J = 14.0$ Hz, 45.2 Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3250, 1742, 1514, 1236, 1022, 849 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.78; H, 5.58; N, 3.84. Found: C, 65.64; H, 5.50; N, 3.96.

8) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.124g (5.845ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル

1.53g (7.01ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン71mg (0.58ミリモル)のアセトニトリル40ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1）、目的物を得た。淡黄色液体 収量2.633g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 1.49 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.10 (0.5H, dd, $J = 13.2$ Hz, 45.0 Hz), 5.17 (0.5H, dd, $J = 14.6$ Hz, 45.2 Hz), 5.66 (0.5H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.67 (0.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.59-6.65 (1H, m), 6.67 (0.5H, s), 6.82 (0.5H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.17 (4H, m); IR (neat) 2984, 1817, 1723, 1514, 1358, 1308, 1229, 1155, 1069 cm^{-1}

9) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 2.584g (5.575ミリモル)のテトラヒドロフラン20ml溶液に水酸化ナトリウム0.22g (5.57ミリモル)のメタノール5ml溶液を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色固体 収量2.300g 収率94%

mp 148-149°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.28-1.41 (6H, m), 1.34 (9H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 14.3 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 4.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.38 (1H, br s), 4.09 (1H, br s), 4.50 (1H, br d, $J = 6.9$ Hz), 4.90 (1H, br s), 5.27 (1H, dd, $J = 13.7$ Hz, 45.2 Hz), 7.07 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3366, 2988, 1682, 1532, 1514, 1225, 1171, 1007 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_3$: C, 65.89; H, 6.91; N, 3.20. Found: C, 65.62; H, 6.88; N, 3.22.

【0474】実施例342

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 2.139g (4.889ミリモル)とトリフルオロ酢酸10mlの混合物を1時間室温で撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。淡黄色液体 収量1.650g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (3H, d, $J = 15.3$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 13.4 Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz, 45.3 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.11-7.33 (4H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 1387, 1373, 1223, 1157, 1034, 839 cm^{-1}

2) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.200g (0.593ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.11g (0.59ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物91mg (0.59ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.59ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.184 g 収率61%

mp 102-104°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.25-1.39 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.79 (0.5H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.82 (0.5H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.24 (0.5H, dd, $J = 14.0$ Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, $J = 13.5$ Hz, 45.0 Hz), 5.70 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.02-7.34 (8H, m), 7.43 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3295, 2938, 1638, 1510, 1225, 1034, 772 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 73.09; H, 6.37; N, 2.75. Found: C, 72.87; H, 6.31; N, 2.62.

【0475】実施例343

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.200 g (0.593ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.59ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 91 mg (0.59ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.59ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.218 g 収率72%

mp 163-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.3 Hz), 3.62-3.64 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (0.5H, t, $J = 4.1$ Hz), 5.08 (0.5H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.22 (0.5H, dd, $J = 14.9$ Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, $J = 13.4$ Hz, 44.9 Hz), 5.86 (0.5H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.88 (0.5H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.96-

7.37 (8H, m), 7.43-7.57 (4H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3291, 1642, 1626, 1512, 1231, 837, 768 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 70.22; H, 5.38; N, 2.73. Found: C, 69.96; H, 5.24; N, 2.70.

【0476】実施例344

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-ネオペンチル安息香酸

塩化アルミニウム 4.43 g (33.2ミリモル)の塩化メチレン20 ml懸濁液に攪拌しながら、塩化トリクロアセチル 6.04 g (33.2ミリモル)の塩化メチレン10 ml溶液を-78°Cで滴下した。反応液を15分攪拌した後、-50°Cに昇温し、ネオペンチルベンゼン 4.922 g (33.20ミリモル)の塩化メチレン10 ml溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、混合物の塩化メチレン層を分離し、氷層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン30 mlに溶かし、水酸化カリウム 3.73 g (66.4ミリモル)を水40 mlに溶かした溶液を加え、室温で10分攪拌した。反応液をジエチルエーテルと水で希釈し、水層を分離した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、目的物を得た。褐色結晶 収量5.34 g 収率84%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 193-194°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (9H, s), 2.58 (2H, s), 2.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (1H, br s); IR (KBr) 3100-2550, 1682, 1426, 1319, 1296, 951, 731 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.85; H, 8.47.

2) 4-ネオペンチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1.13 g (29.9ミリモル)のテトラヒドロフラン50 ml懸濁液に、氷冷下、4-ネオペンチル安息香酸 3.830 g (19.92ミリモル)のテトラヒドロフラン30 ml溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷した後、水1 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1 ml、水2.5 mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液

体 収量 2.446 g 収率 69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (9H, s), 1.62 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.49 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (neat) 3330, 2951, 1364, 1017 cm^{-1}

3) 3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-ネオペンチルベンジルアルコール 2.446 g (13.72ミリモル)、トリエチルアミン 2.87 ml (20.6ミリモル)の酢酸エチル 50 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.89 g (16.5ミリモル)の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル 3.11 g (13.7ミリモル)の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.55 g (13.7ミリモル)を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 3 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 4.648 g 収率 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (2H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.55 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J = 1.1$ Hz, 1.9 Hz, 8.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, $J = 1.1$ Hz, 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz); IR (neat) 2953, 1738, 1694, 1229 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.22 g (23.6ミリモル)をジエチルエーテル 30 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.78 g (47.2ミリモル)を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.564 g (11.80ミリモル)のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 4.648 g 収率 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (2H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.55 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J = 1.1$ Hz, 1.9 Hz, 8.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, $J = 1.1$ Hz, 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz); IR (neat) 2953, 1738, 1694, 1229 cm^{-1}

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル 塩化亜鉛 3.22 g (23.6ミリモル)をジエチルエーテル 30 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.78 g (47.2ミリモル)を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.564 g (11.80ミリモル)のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 4.648 g 収率 88%

ムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 3.828 g 収率 83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.86 (9H, s), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.42 (2H, s), 2.84-3.00 (3H, m), 3.13 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.98 (4H, s), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3468, 2951, 1726, 1709, 1476, 1375, 1364, 1236, 1184, 1032 cm^{-1}

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル 3.756 g (9.657ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.77 g (19.3ミリモル)、メタノール 20 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液にトリエチルアミン 1.62 ml (11.6ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド 2.92 g (10.6ミリモル)を加え、65℃で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.517 g 収率 73%

mp 197-198°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.87 (9H, s), 2.18 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 13.6 Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, 13.8 Hz), 2.44 (2H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 4.99 (1H, br s), 5.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.38 (4H, m); IR (KBr) 3268, 2959, 1740, 1240, 1017, 791 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.56; H, 7.00; N, 3.62.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.335 g (6.525ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.04 g (26.1ミリモル)をエタノール 30 ml-水 1 ml 中で、5 時間加熱還流した。反応

液を水で希釈し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量1.814g 収率84%

mp 118-120°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.31 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.8 Hz), 2.45 (2H, s), 2.72 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.67 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.00-7.06 (5H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3130-2770, 2953, 1576, 1476, 1420, 1364, 1192, 1040, 949, 855, 779, 729 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}$: C, 72.38; H, 7.90; N, 4.22. Found: C, 72.24; H, 7.97; N, 4.02.

7) N-[(1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール0.300g (0.904ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.17g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10ml-N, N-ジメチルホルムアミド2ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.377g 収率83%

mp 147-149°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 1.95-2.04 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.62-2.71 (3H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.38 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.99 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 12.0 Hz), 6.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.5 Hz), 7.01 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.05 (4H, s), 7.14 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.48 (1H, s); IR (KBr) 3376, 3331, 2959, 1626, 1528, 779, 766 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClNO}_2$: C, 76.55; H, 7.23; N, 2.79. Found: C, 76.38; H, 7.19; N, 2.52.

【0477】実施例345

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール0.300g (0.904ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.17g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10ml-N, N-ジメチルホルムアミド2ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.300g 収率66%

mp 150-151°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.89 (9H, s), 2.48 (2H, s), 2.73 (1H, dd, $J = 11.3$ Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 4.19 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.9$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 9.9 Hz), 7.04-7.12 (5H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.46-7.58 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); IR (KBr) 3275, 2955, 1642, 1626, 1541, 1426, 1264, 1236, 1051, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFNO}_2$: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.69; H, 6.02; N, 2.59.

【0478】実施例346

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール0.300g (0.904ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.19g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10ml-N, N-ジメチルホルムアミド2ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.367g 収率78%

mp 168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.46 (2H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 14.4 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.11 (2H, m), 6.97-7.14 (5H, m), 7.23-7.37 (4H, m), 7.42-7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); IR

(KBr) 3272, 2957, 1636, 1537, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.63; H, 6.09; N, 2.58.

【0479】実施例347

N-[(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]] カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル
2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン 7.484 g (33.99 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 6.05 g (34.0 ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.2 g の四塩化炭素 40 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、淡黄色液体を得た。(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 7.15 g (34.0 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1.36 g (34.0 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 6.608 g 収率 45%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.40-4.15 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1736, 1686, 1599, 1508, 1302, 1273, 1238, 1159, 1115, 849 cm^{-1}

2) (2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4.16 g (30.5 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.31 g (61.1 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオ

ロプロピオニル) ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル 6.540 g (15.27 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 5.958 g 収率 90%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (1H, s), 2.93-3.03 (4H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.93-5.03 (2H, m), 5.96 (1H, ddt, J = 2.4 Hz, 8.5 Hz, 53.2 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 3418, 1715, 1607, 1512, 1377, 1229, 1186, 1159, 1100, 1057, 839 cm^{-1}

3) (4RS, 5SR) -5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル 5.878 g (13.59 ミリモル)、水酸化ナトリウム 1.09 g (27.2 ミリモル)、メタノール 20 ml、水 30 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.27 ml (16.3 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 4.12 g (15.0 ミリモル) を加え、65°C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/2)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 5.001 g 収率 92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.14-2.38 (2H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.34-4.42 (0.5H, m), 4.87-4.89 (0.5H, m), 4.96 (0.5H, br s), 5.02 (0.5H, br s), 5.73 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 5.78 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 9.7 Hz, 53.4 Hz), 6.85 (0.5H, s), 6.99-7.36 (7.5H, m); IR (neat) 3304, 1744, 1514, 1236, 1101, 1067, 735 cm^{-1}

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.779 g (14.40ミリモル)とトリエチルアミン 16.1 ml (115ミリモル)をジメチルスルホキシド 20 ml 中で攪拌し、これに室温で三酸化硫黄ピリジン錯体 9.17 g (57.6ミリモル)のジメチルスルホキシド 30 ml 溶液を加え、そのまま一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、目的物を得た。黄色固体 収量 3.772 g 収率 66% ジイソプロピルエーテルより再結晶して、白色粉末を得た。

mp 149-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.41 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.31 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.69 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.27 (1H, tt, $J = 5.4$ Hz, 52.6 Hz), 7.11 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3250, 1740, 1690, 1516, 1240, 1115, 1096 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 57.15; H, 3.53; N, 3.51. Found: C, 57.12; H, 3.57; N, 3.41.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.199 g (5.507ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.44 g (6.61ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 67 mg (0.55ミリモル)のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.178 g 収率 79%

mp 116-118°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.3 Hz), 4.83 (1H, ddd, $J = 4.4$ Hz, 7.1 Hz, 9.2 Hz), 5.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.27 (1H, tt, $J = 5.6$ Hz, 52.5 Hz), 6.94 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, dd, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 1806, 1701, 1516, 1372, 1159, 1113, 1076 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_5$: C, 57.72; H, 4.44; N, 2.80. Found: C, 57.66; H, 4.41; N, 2.66.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2.030 g (4.065ミリモル)のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.16 g (4.06ミリモル)のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 1.692 g 収率 88%

mp 157-158°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 14.4 Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.65 (1H, br d, $J = 9.3$ Hz), 4.94 (1H, s), 6.29 (1H, tt, $J = 5.6$ Hz, 52.5 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); IR (KBr) 3353, 1682, 1534, 1514, 1242, 1225, 1171, 1113, 1005 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 58.35; H, 5.11; N, 2.96. Found: C, 58.12; H, 4.94; N, 2.79.

【0480】実施例348

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸 tert-ブチル 0.423 g (0.893ミリモル)のトリフルオロ酢酸 5 ml 溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

して淡黄色液体を得た。上で得た液体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.17g(0.89ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g(0.89ミリモル)をアセトニトリル15ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g(0.89ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.364g 収率75%

mp 160-162°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, $J = 10.5\text{ Hz}$, 14.4 Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 5.1\text{ Hz}$, 14.1 Hz), 4.66 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (1H, t, $J = 3.6\text{ Hz}$), 6.26 (1H, tt, $J = 5.6\text{ Hz}$, 52.5 Hz), 6.97-7.11 (4H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 5.3\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.38-7.61 (6H, m), 7.68 (1H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$); IR (KBr) 3277, 1703, 1644, 1626, 1601, 1512, 1231, 1113, 835, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 63.86; H, 3.88; N, 2.57. Found: C, 63.49; H, 3.49; N, 2.45.

【0481】実施例349

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ビニル]ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド臭化メチルトリフェニルホスホニウム0.36g(1.00ミリモル)のテトラヒドロフラン15ml溶液に室温でtert-ブトキシカリウム0.11g(1.00ミリモル)を加え、0.5時間攪拌した。これに、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド0.181g(0.332ミリモル)のテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色固体 収量0.146g 収率81%

mp 162-163°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 2.86 (1H, dd, $J = 10.6\text{ Hz}$, 14.2 Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 6.6\text{ Hz}$, 14.2 Hz), 4.73-4.86 (1H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 5.63 (1H, s), 5.75 (1H, tt, $J = 4.6\text{ Hz}$,

53.2 Hz), 5.87 (1H, t, $J = 1.7\text{ Hz}$), 6.96-7.27 (9H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$); IR (KBr) 3262, 1642, 1626, 1601, 1537, 1510, 1264, 1229, 1111, 1053, 833, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 65.64; H, 4.33; N, 2.55. Found: C, 65.53; H, 4.04; N, 2.37.

【0482】実施例350

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドN-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸tert-ブチル0.462g(0.976ミリモル)のトリフルオロ酢酸5ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。上で得た液体、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.20g(0.98ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.15g(0.98ミリモル)をアセトニトリル15ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.19g(0.98ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.429g 収率78%

mp 154-155°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, $J = 10.7\text{ Hz}$, 14.0 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 4.1\text{ Hz}$, 14.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 5.05 (1H, t, $J = 3.9\text{ Hz}$), 6.28 (1H, tt, $J = 5.5\text{ Hz}$, 52.4 Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.44-7.56 (6H, m), 7.61 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$); IR (KBr) 3279, 1703, 1640, 1537, 1512, 1231, 1113, 787 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{NO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 61.01; H, 3.88; N, 2.45. Found: C, 61.21; H, 3.96; N, 2.82.

【0483】実施例351

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ビニル]ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0.39 g (1.10 ミリモル) のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に室温で tert-ブトキシカリウム 0.12 g (1.10 ミリモル) を加え、0.5 時間撹拌した。これに、5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 0.206 g (0.367 ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.100 g 収率 49%

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.79-4.89 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.63 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 4.0 Hz, 53.4 Hz), 5.89 (1H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3621, 3248, 1638, 1541, 1508, 1223, 1101, 789 cm⁻¹ 【0484】実施例 352

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン
マグネシウム 22.5 g (925 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをジエチルエーテル 400 ml 中で撹拌しながら、4-メチルベンジルクロリド 65.0 g (463 ミリモル) のジエチルエーテル 500 ml 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間撹拌した。この反応液にイソブチロニトリル 21.31 g (308.3 ミリモル) のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に 1 規定塩酸を氷冷下で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。混合物のジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 52.64 g 収率 97%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.33 (3H, s), 2.67-2.77 (1H, m), 3.70 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2971, 1713, 1514, 1464, 1042, 781 cm⁻¹

2) 4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン

3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン 25.00 g (141.8 ミリモル) と (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 25.1 g (156 ミリモル) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、撹拌した後、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)、目的物を得た。無色液体 収量 8.562 g 収率 31%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.04 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91-2.05 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 2975, 1514, 999 cm⁻¹

3) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン 4.06 g、N-ブロモスクシンイミド 3.64 g (20.5 ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、黄色液体を得た。(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル 4.64 g (20.5 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 40 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0.82 g (20.5 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)に通し、3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-オキサプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。塩化亜鉛 2.49 g (18.3 ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.38 g (36.6 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、上で得た液体のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過

剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1）に通し、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。上で得た液体、1規定水酸化ナトリウム水溶液9.26ml (9.26ミリモル)、メタノール20ml、テトラヒドロフラン20mlの混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を黄色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミン0.77ml (5.56ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.40g (5.09ミリモル)を加え、65℃で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1）に通し、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体、二炭酸ジ-tert-ブチル0.69g (3.18ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン32mg (0.27ミリモル)のアセトニトリル30ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1）、目的物を得た。淡黄色液体 収量0.684g 収率7%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 14.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.02 (2H, t, J = 17.3 Hz), 4.82 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 7.1 Hz, 8.5 Hz), 5.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2980, 1809, 1728, 1360, 1312, 1155, 1071, 733 cm⁻¹

4) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸

tert-ブチル0.684g (1.385ミリモル)のテトラヒドロフラン20ml溶液に水酸化ナトリウム58mg (1.45ミリモル)のメタノール2ml溶液を氷冷下に加え、そのまま0.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.524g 収率81%

mp 139-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.85-2.06 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.6 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 3.63 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 4.53 (1H, br d, J = 6.2 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (3H, s), 7.41 (1H, s); IR (KBr) 3358, 2984, 1682, 1530, 1167, 1009 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₂₂ClF₂NO₃: C, 64.16; H, 6.89; N, 2.99. Found: C, 64.21; H, 6.90; N, 3.01.

【0485】実施例353

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル0.200g (0.427ミリモル)のトリフルオロ酢酸2ml溶液を室温で15分間撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。上で得た固体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸81mg (0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物65mg (0.43ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩82mg (0.43ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1）、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.153g 収率66%

mp 181-182°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-2.06 (1H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.09 (2H, t, J = 17.2 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, t,

J = 4.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98-7.37 (9 H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3297, 1640, 1534, 1264, 1057, 774, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 68.95; H, 5.41; N, 2.59. Found: C, 68.88; H, 5.33; N, 2.55.

【0486】実施例354

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル 200 g (0.427ミリモル)のトリフルオロ酢酸2 ml溶液を室温で15分間撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。上で得た固体、5-クロロ-1-ナフトエ酸88 mg (0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物65 mg (0.43ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩82 mg (0.43ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.178 g 収率75%

mp 170-171°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.89-2.03 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 17.4 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16-7.38 (8H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3272, 1638, 1535, 1202, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{NO}_2$: C, 66.91; H, 5.25; N, 2.52. Found: C, 67.01; H, 5.27; N, 2.41.

【0487】実施例355

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 1) 4-(tert-ベンチル)ベンジルアルコール tert-ベンチルベンゼン10.04 g (67.72ミリモル)とヘキサメチレンテトラミン9.49 g (6

7.7ミリモル)のトリフルオロ酢酸100 ml溶液を90°Cで一晩撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-(tert-ベンチル)ベンズアルデヒドの粗生成物を暗褐色液体として得た。上で得た液体のメタノール100 ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム1.28 g (33.9ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量10.83 g 収率74%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.68 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (neat) 3281, 2965, 1462, 1015 cm^{-1}

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 4-(tert-ベンチル)ベンジルアルコール4.075 g (22.86ミリモル)、トリエチルアミン4.78 ml (34.3ミリモル)の酢酸エチル50 ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル3.14 g (27.4ミリモル)の酢酸エチル10 ml溶液を滴下し、そのまま10分間撹拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル5.18 g (22.9ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン40 ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.91 g (22.9ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン20 ml溶液を室温に加え、50°Cで一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色液体 収量6.969 g 収率79%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.62 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz),

7.51 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz); IR (neat) 2965, 1736, 1692, 1229 cm^{-1}

3) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4.91 g (36.0 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.73 g (72.0 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.969 g (18.01 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を水冷下に加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 6.751 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.63 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.923 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.84-2.99 (3H, m), 3.13 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.90 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3480, 2965, 1728, 1715, 1375, 1192, 1159, 1032, 789 cm^{-1}

4) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.650 g (17.10 ミリモル)、水酸化ナトリウム 1.37 g (34.2 ミリモル)、メタノール 20 ml、水 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液にトリエチルアミン 2.86 ml (20.5 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5.18 g (18.8 ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を水で洗浄後、シ

リカゲルを通し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.312 g 収率 71%

mp 223-224°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.65 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (6H, s), 1.60 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 6.3$ Hz, 14.1 Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 14.4 Hz), 4.33-4.41 (1H, m), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84-6.87 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27-7.33 (3H, m); IR (KBr) 3247, 2965, 1738, 1240, 1019 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.35; H, 6.59; N, 3.77.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ベンチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 4.046 g (11.31 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.81 g (45.2 ミリモル) をエタノール 40 ml-水 2 ml 中で、5 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.833 g 収率 76%

mp 86-87°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.66 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 14.0 Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 13.6 Hz), 3.30 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.7 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3400-2700, 1576, 1474, 1460, 1420, 1044, 781 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}$: C, 71.99; H, 7.91; N, 4.20. Found: C, 71.96; H, 7.85; N, 4.14.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ベンチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.904 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.90 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.90 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去

した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色非晶粉末 収量0.381g 収率84%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.93 (1H, d, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 10.2 Hz), 7.12-7.35 (8H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3414, 3250, 2965, 1638, 1628, 1599, 1514, 1262, 1233, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁ClFNO₂: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.53; H, 6.13; N, 2.84.

【0488】実施例356

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ベンチル)フェニル]プロパン-1-オール0.300g(0.904ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.19g(0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g(0.90ミリモル)をアセトニトリル10ml-N, N-ジメチルホルムアミド2ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17g(0.90ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色非晶粉末 収量0.363g 収率77%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (6H, s), 1.62 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, d, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3262, 2963, 1636, 1516, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁Cl₂NO₂: C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.24; H, 6.11; N, 2.42.

【0489】実施例357

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
1) エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

p-tert-ブチルベンジルアルコール(5ml, 28.2ミリモル)の酢酸エチル(60ml)溶液にトリエチルアミン(5.9ml, 42.3ミリモル)を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド(2.4ml, 31.0ミリモル)を滴下し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシラートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(5.68g, 27ミリモル)のジメトキシエタン(50ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 1.13g, 28ミリモル)を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシラートのジメトキシエタン(30ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 8:1)で精製し、エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(8.97g, 93%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1685, 1599, 1508, 1267, 1234, 1159

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 4.8 Hz) 1.27 (9H, s) 3.28 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz) 4.10 (2H, q, J = 4.8 Hz) 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz) 7.07-7.15 (4H, m) 7.27 (2H, d, J = 5.4 Hz) 7.95-8.00 (2H, m).

2) エチル(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛(6.59g, 48.3ミリモル)のエーテル懸濁液(80ml)に水素化ホウ素ナトリウム(3.66g, 96.6ミリモル)を室温で加えそのまま2時間攪拌した。その後、エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(8.61g, 24.15ミリモル)のエーテル(40ml)溶液を加え、室温で15分間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1, 5:1)で精製し、エチル(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(8.00g, 92%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3452, 1726, 1604, 1510, 1464, 1394, 1373, 1224, 1157, 1030

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.27 (9H, s) 2.95 (2H, s) 3.04 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.87-3.95 (2H, m) 4.99 (1H, s) 6.97-7.07 (4H, m) 7.

21-7.28 (2H, m) 7.32-7.39 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

エチル 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.43 g, 20.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン-メタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で 2 規定の水酸化ナトリウムを加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を 1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (5.51 g, 81%) を無色結晶として得た。

mp 102-104°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1709, 1606, 1510, 1226, 1159, 839

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 2.85-3.02 (3H, m) 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz) 6.98-7.06 (4H, m) 7.2-7.27 (2H, m) 7.31-7.38 (2H, m).

4) (4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (5.07 g, 15.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.2 ml, 22.95 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.63 ml, 16.8 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムに通した後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.98 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 218-219°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3284, 1736, 1610, 1514, 1363, 1230

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.10-2.86 (2H, m) 4.15-4.26 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.08-7.18 (2H, m) 7.26-7.40 (4H, m).

5) (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.80 g, 11.6 ミリモル) のエ

タノール溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.3 ml, 58.4 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (2.57 g, 74%) を無色結晶として得た。

mp 139-140°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1603, 1508, 1363, 1224, 1155, 1043

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.29 (9H, s) 2.06 (2H, br) 2.30 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.4, 14.0 Hz) 3.26 (1H, ddd, J = 3.8, 4.8, 10.6 Hz) 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.01-7.10 (4H, m) 7.25-7.40 (4H, m).

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.30 g, 0.998 ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.20 g, 1.05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.16 g, 1.05 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20 g, 1.05 ミリモル) を加え、室温で 12 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1, 3:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.30 g, 64%) を無色結晶として得た。

mp 149-150°C

元素分析値 C₃₀H₂₉NO₂F₂ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.07; H, 6.09; N, 2.92

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3263, 1639, 1601, 1510, 1263, 1226, 1051, 835

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, J = 10.6, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz) 4.70-4.84 (1H, m) 5.04-5.08 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.90-7.15 (6H, m) 7.31-7.57 (6H, m) 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz) 8.97 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0490】実施例 358

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(0.41g, 1.36ミリモル)のアセトニトリル(10ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.20g, 1.05ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.16g, 1.05ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.20g, 1.05ミリモル)を加え、室温で3日間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1、2:1)、その後、再結晶(ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(0.43g, 67%)を無色結晶として得た。

mp 140-142°C

元素分析値 $C_{31}H_{34}NO_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 78.20; H, 7.30; N, 2.94

実測値: C, 78.16; H, 7.20; N, 2.86

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1637, 1508, 1363, 1222, 1155

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.29 (9H, s) 1.96-2.04 (2H, m) 2.13-2.23 (2H, m) 2.62-2.73 (3H, m) 2.96 (1H, d, J = 4.4, 14.6 Hz) 4.17 (1H, d, J = 3.2 Hz) 4.99-5.01 (1H, m) 5.63 (1H, d, J = 7.6 Hz) 5.90 (1H, d, J = 5.6, 11.4 Hz) 6.24 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.87 (1H, d, J = 1.0 Hz) 7.01-7.16 (5H, m) 7.25-7.33 (3H, m) 7.38-7.45 (2H, m).

【0491】実施例359

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
1) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル 3-アセチルベンゾフェノン(5.81g, 40.0ミリモル)の入ったナスコルに、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(12.5ml, 67.8ミリモル)を滴下し、エタノール(0.46ml, 8.14ミリモル)をゆっくり滴下し、80-85°Cで終夜撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=10:1、8:1、5:1)で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエ

チル)ベンゾニトリル(5.16g, 77%)を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 2223, 1485, 1429, 1386, 1304, 1186

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.93 (3H, t, J = 18.3 Hz) 7.55-7.60 (1H, m) 7.72-7.80 (3H, m).

2) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸

3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル(5.10g, 30.5ミリモル)の水懸濁液(100ml)に水酸化ナトリウム(3.05g, 76.25ミリモル)を加えて、100°Cで5時間撹拌した。反応終了後、6規定の塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸(5.10g, 90%)を無色結晶として得た。

mp 96-97°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 2500-3300, 1689, 1616, 1423, 1385, 1323, 1278, 1263, 1176

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97 (3H, t, J = 18.4 Hz) 7.52-7.65 (1H, m) 7.76-7.79 (1H, m) 8.17-8.34 (2H, m).

3) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム(2.24g, 54.4ミリモル)のエーテル懸濁液(100ml)に3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル(5.48g, 29.4ミリモル)のエーテル(50ml)溶液を氷冷下で滴下し、室温で4時間撹拌した。反応終了後、水(2.24ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(2.24ml)、水(6.72ml)を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1、1:1)で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール(3.82g, 75%)を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3292, 1439, 1389, 1305, 1180, 1143

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.91 (3H, t, J = 17.8 Hz) 2.08 (1H, s) 4.71 (2H, s) 7.41-7.44 (3H, m) 7.50 (1H, s).

4) エチル 2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール(3.71ml, 21.5ミリモル)の酢酸エチル(50ml)溶液にトリエチルアミン(4.5ml, 32.25ミリモル)を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド(1.83ml, 23.6ミリモル)を滴下し、そ

のまま45分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.52 g, 21.5 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.86 g, 21.5 ミリモル) を加え、氷冷下で30分間攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1, 5:1) で精製し、エチル 2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.31 g, 93%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1685, 1508, 1446, 1385, 1304, 1234, 1159

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.86 (3H, t, J = 18.3 Hz) 3.35 (2H, dd, J = 2.7, 7.2 Hz) 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz) 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.08-7.15 (2H, m) 7.26-7.35 (4H, m) 7.96-8.01 (2H, m).

5) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (5.35 g, 39.2 ミリモル) のエーテル懸濁液 (40 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.97 g, 78.4 ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.16 g, 19.6 ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1, 4:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (6.24 g, 87%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1728, 1604, 1510, 1446, 1385, 1304

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.87 (3H, t, J = 17.6 Hz) 2.90-3.05 (4H, m) 3.87 (1H, q, J = 7.8 Hz) 4.99-5.02 (1H, m) 6.98-7.40 (8H, m). 6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (5.97 g, 17.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (30 ml-20 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (18 ml, 36 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.48 g, 82%) を無色結晶として得た。

mp 132-133°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2800-3300, 1709, 1606, 1512, 1385, 1304, 1226, 1178

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.85 (3H, t, J = 18.2 Hz) 3.01 (3H, m) 5.06 (1H, s) 6.99-7.39 (8H, m).

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4.22 g, 13.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.85 ml, 20.4 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.23 ml, 14.96 ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.99 g, 95%) を無色結晶として得た。

mp 143-144°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3231, 1763, 1608, 1512, 1386, 1300, 1230

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.88 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.29-2.38 (2H, m) 4.22-4.33 (1H, m) 5.17 (1H, s) 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.06-7.18 (4H, m) 7.29-7.39 (4H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.83 g, 12.5 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.8 ml, 39.0 ミリモル) を加

え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (3.08 g, 88%) を無色結晶として得た。

mp 101-102°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3363, 1604, 1508, 1448, 1385, 1302, 1224, 1176

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.89 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.39 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.82 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.25-3.34 (1H, m) 4.69 (1H, d, J = 5.0 Hz) 7.03-7.11 (2H, m) 7.11-7.21 (1H, m) 7.26-7.41 (5H, m).

9) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.283 g, 1.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.22 g, 1.49ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1、2：1）、その後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.52 g, 81%) を無色結晶として得た。

mp 182-183°C

元素分析値C₂₈H₂₃N₃O₄ F₄ として

計算値：C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

実測値：C, 69.86; H, 4.75; N, 2.74

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3277, 1641, 1626, 1601, 1512, 1425, 1307, 1230

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.84 (3H, t, J = 18.0 Hz) 2.84 (1H, dd, J = 10.2, 14.1 Hz) 3.07 (1H, dd, J = 4.2, 14.7 Hz) 3.55 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.08 (1H, s) 5.92 (1H, d, J = 8.7 Hz) 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 9.9 Hz) 7.05-7.15 (3H, m) 7.27-7.48 (7H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz) 8.07 (1

H, d, J = 8.7 Hz).

【0492】実施例360

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.28 g, 1.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.22 g, 1.49ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1、2：1）、その後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.50 g, 78%) を無色結晶として得た。

mp 170-171°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1639, 1510, 1448, 1385, 1305, 1222, 1174, 1086

元素分析値C₂₉H₂₈N₂O₄ F₃ として

計算値：C, 72.64; H, 5.89; N, 2.92

実測値：C, 72.61; H, 5.91; N, 2.65

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.87 (3H, t, J = 18.3 Hz) 1.96-2.04 (2H, m) 2.15-2.21 (2H, m) 2.63-2.67 (2H, m) 2.78 (1H, dd, J = 10.8, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.5, 14.7 Hz) 3.70 (1H, d, J = 3.3 Hz) 4.65-4.72 (1H, m) 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz) 5.72 (1H, d, J = 7.8 Hz) 5.90 (1H, dt, J = 5.1, 12.0 Hz) 6.16 (1H, d, J = 11.7 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz) 7.04-7.15 (4H, m) 7.25-7.31 (2H, m) 7.34-7.38 (2H, m) 7.41-7.46 (2H, m).

【0493】実施例361

tert-ブチル (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート

1) エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオネート
2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (1 g, 4.87ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml

1) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.87 g, 5.37ミリモル) を加え、室温で3時間攪拌し、イミダゾライド溶液を調整した。別に用意したナスコルにエチルハイドロゲンマロネート (0.78 g, 5.84ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にマグネシウムエトキシド (0.34 g, 2.92ミリモル) を加え、室温で一時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮して、淡黄色の非結晶性粉末を得た。ここに、先に調整したイミダゾライド溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1 M硫酸水素カリウム、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネート (1.29 g, 96%) を無色結晶として得た。

mp 66-68°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3117, 1739, 1693, 1628, 1483, 1304, 1219, 1153, 1028

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.24, 1.34 (3H, each t, J = 7.0, 7.2 Hz respectively) 4.15 (1.2H, s) 4.21, 4.28 (2H, each q, J = 6.8, 7.2 Hz respectively) 6.21 (0.4H, s) 7.41-7.49 (3H, m) 7.83 (0.4H, s) 7.93-7.99 (2H, m) 8.19 (0.6H, s) 12.16 (0.4H, s)

2) エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコール (5.53 ml, 24.7ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.2 ml, 37.05ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (2.1 ml, 27.17ミリモル) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネート (6.80 g, 24.7ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.99 g, 24.7ミリモル) を加え、氷冷下で30分間攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 5:1) で精製し、エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (8.65 g, 73%) を淡黄色オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1691, 1612, 1587, 1487, 1467, 1444, 1197, 1122

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.37 (2H, m) 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz) 4.84 (1H, dd, J = 7.0, 7.8 Hz) 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 7.02-7.06 (1H, m) 7.18-7.32 (3H, m) 7.44-7.51 (3H, m) 7.94-7.98 (2H, m) 8.19 (1H, s).

3) エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート 塩化亜鉛 (3.41 g, 25ミリモル) のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g, 50ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (6.01 g, 12.5ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を氷冷下加え、そのまま1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1, 4:1) で精製し、エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (4.61 g, 76%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1726, 1612, 1587, 1460, 1302, 1277, 1197, 1120

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.96-1.07 (3H, m) 2.93-3.15 (2H, m) 3.36-3.49 (1H, m) 3.54 (0.74H, d, J = 5.2 Hz) 3.69 (0.26H, d, J = 9.4 Hz) 3.99, 4.01 (2H, each q, J = 6.8, 7.0 Hz) 4.94 (0.26H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz) 5.18-5.23 (0.74H, m) 5.85, 5.89 (1H, each dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 6.99-7.32 (5H, m) 7.39-7.47 (3H, m) 7.89-7.95 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.94ppm と 5.18-5.23ppm のピークの積分比より 2.8:1 と決定した。)

4) 3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (6.28 g, 13.0ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 34ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水で希釈した。水層をエーテルで洗浄した後、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸

酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸(5.51 g, 93%)を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 250-3300, 1707, 1612, 1587, 1458, 1278, 1197, 1120

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.85-3.14 (2H, m) 3.39-3.52 (1H, m) 4.93 (0.33H, d, J = 5.8 Hz) 5.24 (0.66H, d, J = 4.4 Hz) 5.81, 5.85 (1H, dt, J = 3.0, 53.0 Hz, J = 3.0, 56.0 Hz respectively) 6.98-7.31 (5H, m) 7.39-7.45 (3H, m) 7.82-7.89 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.93ppmと 5.24ppm のピークの積分比より 2:1 と決定した。)

5) 5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸(5.23 g, 11.48ミリモル)のテトラヒドロフラン(120 ml)溶液にトリエチルアミン(2.40 ml, 17.22ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(2.73 ml, 12.63ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1, 1:1)で精製し、5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.57 g, 88%)を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3260, 1761, 1612, 1587, 1462, 1302, 1277, 1197, 1120

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.33 (0.66H, dd, J = 11.0, 13.8 Hz) 2.71 (0.66H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz) 3.01 (0.33H, dd, J = 8.8, 13.8 Hz) 3.26 (0.33H, dd, J = 5.0, 13.4 Hz) 4.27-4.51 (1H, m) 5.20 (0.66H, m) 5.42 (0.33H, d, J = 5.5 Hz) 5.30-5.50 (0.33H, br) 5.61-5.65 (0.25H, m) 5.87-5.91 (0.5H, m) 6.00 (0.66H, d, J = 8.2 Hz) 6.13-6.16 (0.25H, m) 6.95-7.19 (3H, m) 7.19-7.47 (5H, m) 7.90-7.95 (2H, m).

6) tert-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート
5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.43 g,

9.79ミリモル)のアセトニトリル(50 ml)溶液にtert-ブチルジカーボネート(2.58 g, 11.8ミリモル)と4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.12 g, 0.98ミリモル)を順に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トルエン=4:1:1)で精製し、tert-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.40 g, 63%)を淡黄色オイルとして得た。

シン(4RS, 5RS)体(more polar)

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1824, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.78 (1H, dd, J = 8.2, 14.0 Hz) 2.94 (1H, dd, J = 4.6, 13.8 Hz) 4.98-5.08 (1H, m) 5.79-5.83 (1H, m) 5.82 (1H, dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 6.69 (2H, d, J = 7.4 Hz) 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.07 (1H, m) 7.15-7.29 (1H, m) 7.34-7.43 (3H, m) 7.68-7.73 (2H, m).

アンチ(4RS, 5SR)体(less polar)

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1871, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (9H, s) 3.06 (1H, dd, J = 8.8, 13.6 Hz) 3.44 (1H, dd, J = 4.2, 14.0 Hz) 4.73-4.81 (1H, m) 5.28 (1H, dd, J = 1.2, 3.0 Hz) 5.90 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 7.18-7.25 (4H, m) 7.34-7.45 (4H, m) 7.82-7.87 (2H, m).

7) tert-ブチル(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート

tert-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.17 g, 5.74ミリモル)のメタノール(60 ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(6.9 ml, 6.9ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート(1.72 g, 57%)を無色結晶として得た。

mp 127-128°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3341, 1691, 1612, 1587, 1508, 1

558, 1367, 1278, 1195, 1167, 1122

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm) : 1.39 (9H, s) 2.80 (1H, d, J = 6.0, 14.1 Hz) 2.92 (1H, dd, J = 8.7, 14.1 Hz) 3.96 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.29-4.34 (1H, m) 4.97 (1H, s) 5.22 (1H, d, J = 5.8 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 2.7, 53.7 Hz) 7.07 (2H, s) 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.24-7.30 (2H, m) 7.44-7.46 (3H, m) 7.95-7.98 (2H, m).

【0494】 实施例362

4-フルオロ-N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-
2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-
[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベン
ジル]エチル]-1-ナフトアミド

1) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

tert-ブチル (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート (1.67g, 3.17ミリモル) のクロロホルム (20ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温で一時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2'RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (1.17g, 87%) を無色結晶として得た。

mp 128-130°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3300, 1676, 1462, 1199, 1126

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 2.76 (1H, dd, J = 7.8, 14.1 Hz) 3.00 (1H, dd, J = 6.3, 14.1 Hz) 3.77-3.83 (1H, m) 4.93 (1H, dd, J = 0.9, 4.2 Hz) 6.27 (1H, d, J = 3.0, 52.5 Hz) 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.16-7.20 (2H, m) 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.46-7.49 (4H, m) 7.93-7.97 (2H, m).

2) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール(311mg, 0.73ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(133mg, 0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(112m

g, 0.73ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(140mg, 0.73ミリモル)を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1, 1:1)、その後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、4-フルオロ-N-{(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド(217mg, 52%)を無色結晶として得た。

mp 148–150°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 3258, 1641, 1514, 1462, 1197, 1124

元素分析値 $C_{31}H_{23}N_2O_3SF_5$ として

計算値: C, 62.20; H, 3.87; N, 4.68

実測値: C, 62.06; H, 3.78; N, 4.63

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.95 (1H, dd, J = 6.0, 13.6 Hz) 3.13 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz) 3.95 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.89-5.02 (1H, m) 5.08-5.12 (1H, m) 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 6.99-7.08 (4H, m) 7.21-7.59 (8H, m) 7.81-7.86 (2H, m) 8.09-8.15 (2H, m).

【0495】实施例363

N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (310mg, 0.73ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (132mg, 0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (112mg, 0.73ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-((3-ジメチルアミノ)プロピル) カルボジイミド塩酸塩 (140mg, 0.73ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1, 2: 1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-((1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (247mg, 0.40ミリモル) を得た。

g, 59%) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

元素分析値 $C_{32}H_{28}N_2O_3SF_5$ として

計算値: C, 64.42; H, 4.73; N, 4.70

実測値: C, 64.34; H, 4.64; N, 4.55

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3265, 1641, 1512, 1304, 1195, 1122

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.96-2.05 (2H, m) 2.12-2.22 (2H, m) 2.64-2.70 (2H, m) 3.00 (1H, dd, $J = 6.2, 14.2$ Hz) 3.14 (1H, dd, $J = 8.6, 13.8$ Hz) 4.34 (1H, d, $J = 5.8$ Hz) 4.75-4.89 (1H, m) 5.08 (1H, dd, $J = 2.6, 5.4$ Hz) 5.88 (1H, dt, $J = 3.0, 53.0$ Hz) 5.94 (1H, dt, $J = 5.6, 11.6$ Hz) 6.36 (1H, d, $J = 11.8$ Hz) 6.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.04-7.34 (8H, m) 7.42-7.47 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m).

【0496】実施例364

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.22g, 0.70ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に5-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (122mg, 0.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (108mg, 0.70ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (134mg, 0.70ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド (153mg, 50%) を無色結晶として得た。

mp 148-149°C

元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2F_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.02; H, 6.16; N, 2.78

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3267, 1637, 1508, 1412, 1244, 1224

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.73 (1H, dd, $J = 10.8, 14.4$ Hz) 3.03 (1H, dd, $J = 4.5, 14.4$ Hz) 3.82 (1H, d, $J = 2.6$ Hz) 4.77-4.84 (1H, m) 5.06-5.08 (1H, m) 5.84 (1H, d, $J = 5.6$ Hz) 7.04-7.17 (6H, m) 7.26-7.57 (6H, m) 7.59 (1H, d, $J = 5.6$ Hz) 8.14 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

【0497】実施例365

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.34g, 1.1ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (208mg, 1.0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (170mg, 1.1ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (210mg, 1.1ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (265mg, 57%) を無色結晶として得た。元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2ClF_2$ として

計算値: C, 73.53; H, 5.97; N, 2.86

実測値: C, 73.68; H, 5.93; N, 2.75

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3261, 1637, 1508, 1222, 1157

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, $J = 10.6, 14.2$ Hz) 3.03 (1H, dd, $J = 4.4, 14.4$ Hz) 3.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) 4.72-4.86 (1H, m) 5.03-5.07 (1H, m) 5.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.01-7.13 (5H, m) 7.15-7.47 (6H, m) 7.56 (1H, dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz) 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0498】実施例366

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエートメチル3-ヒドロキシベンゾエート (7.68g, 50.5ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に炭酸カリウム (13.96g, 101ミリモル)、ヨウ化ネオペンチル (10g, 50.5ミリモル) を加え、100°Cで終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:0:1、10:1) で精製し、メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート (4.69g, 42%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1724, 1601, 1587, 1489, 1477, 1444, 1400, 1365, 1292, 1278, 1224

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.04 (9H, s) 3.63 (2H, s) 3.

91 (3H, s) 7.10 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.6, 8.2$ Hz) 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz) 7.54-7.56 (1H, m) 7.60 (1H, dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz).

2) 3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコールメチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート(4.51 g, 20.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム(1.93 g, 50.75ミリモル)を少量ずつ加えて室温で2時間撹拌した。水(2 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)、水(6 ml)を順に氷冷下でゆっくりと加え、生じた固体をセライトでろ過した。酢酸エチルでよく洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール(3.81 g, 97%)を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3231, 1601, 1585, 1489, 1477, 1448, 1400, 1363, 1259, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.03 (9H, s) 1.81 (1H, br) 3.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.80-6.93 (3H, m) 7.25 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

3) 6-エチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート

3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール(3.76 g, 19.4ミリモル)の酢酸エチル(40 ml)溶液にトリエチルアミン(4.06 ml, 29.1ミリモル)を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド(1.65 ml, 21.34ミリモル)を滴下し、そのまま45分間撹拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(4.40 g, 19.4ミリモル)のジメトキシエタン(40 ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 0.78 g, 19.4ミリモル)を加え、氷冷下で30分撹拌した後、メシレートのジメトキシエタン(30 ml)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1, 7:1)で精製し、エチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(7.11 g, 91%)を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 1736, 1691, 1585, 1475, 1448, 1365, 1255, 1226, 1159

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.14 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) 3.28 (2H, d, $J = 7.4$ Hz) 3.52 (2H, s) 4.12 (2H, q, $J = 6.8$ Hz) 4.55 (1H, t, $J = 7.4$ Hz)

6.69-6.78 (3H, m) 7.11-7.18 (1H, m) 7.33-7.41 (1H, m) 7.49-7.55 (1H, m) 7.82 (1H, dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛(4.75 g, 34.8ミリモル)のエーテル懸濁液(60 ml)に水素化ホウ素ナトリウム(2.64 g, 69.6ミリモル)を室温で加えそのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(2.64 g, 69.6ミリモル)のエーテル(40 ml)溶液を加え、室温で1時間撹拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1, 3:1)で精製し、エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(5.82 g, 81%)を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3472, 1726, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1257, 1159

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz) 1.01 (9H, s) 2.84-2.99 (3H, m) 3.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz) 3.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz) 5.01 (1H, t, $J = 3.0$ Hz) 6.61-6.72 (3H, m) 7.08-7.15 (1H, m) 7.25-7.28 (3H, m) 7.41 (1H, s).

5) (4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(5.71 g, 14.1ミリモル)のテトラヒドロフラン-エタノール(15 ml-15 ml)溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム(15 ml, 30ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。上で得たオイルのテトラヒドロフラン(150 ml)溶液にトリエチルアミン(2.95 ml, 21.15ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(3.35 ml, 15.51ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-(3-クロロ

エニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.15 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3248, 1763, 1601, 1583, 1477, 1400, 1363

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.15 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz) 2.29 (1H, dd, J = 4.2, 14.1 Hz) 3.54 (2H, s) 4.21-4.28 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.57-6.62 (2H, m) 6.76 (1H, d, J = 2.1, 7.8 Hz) 7.16-7.21 (1H, m) 7.26-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 10.7ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.7 ml, 53.5ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (2.95 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 115-116°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1363, 1255, 1159, 1053

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.29 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.30 (1H, dt, J = 3.8, 14.4 Hz) 3.55 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.67-6.77 (3H, m) 7.14-7.30 (4H, m) 7.41 (1H, s).

7) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.86ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.17 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.138 g, 0.90ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g, 0.90ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-

1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.354 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 165-166°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3263, 1639, 1599, 1583, 1518, 1477, 1448, 1400, 1259

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0499】実施例367

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.86ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0.186 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.138 g, 0.90ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g, 0.90ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (0.350 g, 76%) を無色結晶として得た。

mp 142-143°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3252, 1637, 1518, 1477, 1448, 1398, 1363, 1255, 1159, 1059, 1022

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.71 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 2.98 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.51 (2H, dd, J = 8.8, 11.6 Hz) 4.05 (1H, br) 4.70-4.79 (1H, m) 5.04 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.97 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.72-6.81 (3H, m) 7.16-7.62 (10H, m) 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0500】実施例368

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチル

ルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-
 プロパノール (0.40 g, 0.86ミリモル) のN,
 N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に6, 7-ジヒ
 ドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸
 (0.17 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベ
 ンゾトリアゾール 1水和物 (0.138 g, 0.90ミ
 リモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルア
 ミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.173 g,
 0.90ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸
 エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し
 た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
 サン: 酢酸エチル = 1: 1, 0: 1)、その後、再結晶
 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1RS, 2
 SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2
 -(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6,
 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カ
 ルボキサミド (0.174 g, 39%) を無色結晶とし
 て得た。

mp 128-129°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3265, 1633, 1599, 1585, 1514, 14
 77, 1450, 1363, 1255, 1159

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.99-2.01 (1H,
 m) 2.14-2.20 (1H, m) 2.63-2.73 (3H, m) 2.94 (1H, d
 d, J = 3.8, 13.6 Hz) 3.54 (2H, s) 4.33 (1H, d, J =
 4.4 Hz) 4.65 (1H, m) 5.03 (1H, br) 5.71 (1H, d, J
 = 6.6 Hz) 5.90-6.01 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.6
 Hz) 6.71-6.78 (3H, m) 7.02-7.30 (7H, m).

【0501】実施例369

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチ
 ル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロ
 キシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタン
 スルホネート

3-tert-ブチルフェノール I (15 g, 100ミリ
 モル) のジクロロメタン (300 ml) 溶液にN-エチ
 ルジソプロピルアミン (17.5 ml, 100ミリモ
 ル)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド
 (44.7 g, 125ミリモル) を加え、室温で終夜撹
 拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希
 釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3
 0: 1) で精製し、3-tert-ブチルフェニルトリフ
 ルオロメタンスルホネート (7.17 g, 25%) を無
 色透明オイルとして得た。

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1612, 1577, 1489, 1423, 1246, 12
 15, 1145, 925

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.33 (9H, s) 7.06-7.10 (1H,
 m) 7.24-7.25 (1H, m) 7.33-7.42 (2H, m).

2) 3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル
 3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホ
 ネート (6.17 g, 21.9ミリモル) のアセトニト
 リル (80 ml) 溶液にシアニ化ナトリウム (2.15
 g, 43.8ミリモル)、ヨウ化銅 (0.42 g, 2.
 19ミリモル) を加え、窒素気流下でテトラキス (トリ
 フェニルホスフィン) パラジウム (1.27 g, 1.1
 0ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。酢酸エチル
 で希釈後、不溶物をセライトでろ過し、ろ液を水、飽和
 食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ
 過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (ヘキサン: エーテル = 1: 0, 20: 1)、
 で精製し、3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル
 (4.13 g) を無色透明オイルとして得た。このもの
 は不純物を含んでいるが、そのまま次の反応に用いた。
 IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2229, 1599, 1579, 1485, 1417, 1
 365, 1273, 1113

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (9H, s) 7.33-7.35 (2H,
 m) 7.39-7.50 (1H, m) 7.60-7.66 (1H, m).

3) 3-tert-ブチル安息香酸

3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル (4.13
 g, 21.9ミリモル) の水 (80 ml) 懸濁液に水酸
 化ナトリウム (2.19 g, 54.8ミリモル) を加え
 て終夜加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、エーテ
 ルで水層を洗浄した。次いで、この水層を6規定の塩酸
 で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 ろ過、減圧濃縮し、3-tert-ブチル安息香酸 (3.
 23 g, 83% in 2 steps) を無色結晶として得
 た。

mp 96-97°C

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1693, 1604, 1585, 144
 0, 1412, 1286, 1259

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 1.36 (9H, s) 7.41 (1H, t,
 J = 7.5 Hz) 7.65 (1H, ddd, J = 1.5, 2.1, 7.8 Hz)
 7.94 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz) 8.16 (1H, t, J = 1.8
 Hz).

4) 3-tert-ブチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (1.38 g, 36.2ミ
 リモル) のエーテル懸濁液 (40 ml) に3-tert-
 ブチル安息香酸 (3.13 g, 17.6ミリモル) のエ
 ーテル (40 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、室温で2時間
 撹拌した。反応終了後、水 (1.38 ml)、15%水
 酸化ナトリウム水溶液 (1.38 ml)、水 (4.2 ml)
 を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体を
 セライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮
 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
 サン: 酢酸エチル = 8: 1, 4: 1) で精製し、3-
 tert-ブチルベンジルアルコール (2.59 g, 90
 %) を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3277, 1606, 1489, 1363, 1275, 1203, 1016

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (9H, s) 1.85 (1H, s) 4.66 (2H, s) 7.14-7.19 (1H, m) 7.29-7.38 (3H, m).

5) エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート 3-tert-ブチルベンジルアルコール (2.50 g, 15.2ミリモル) の酢酸エチル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.18 ml, 22.8ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (1.29 ml, 16.72ミリモル) を滴下し、そのまま1時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (3.45 g, 15.2ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.61 g, 15.2ミリモル) を加え、氷冷下で30分撹拌した後、メシレートのジメトキシエタン (25 ml) 溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 8:1) で精製し、エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5.01 g, 88%) を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1739, 1691, 1572, 1475, 1423, 1365, 1228

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.25 (9H, s) 3.32 (2H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz) 4.12 (2H, dq, J = 1.8, 7.4 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz) 6.98-7.03 (1H, m) 7.18-7.21 (3H, m) 7.29-7.39 (1H, m) 7.48-7.53 (1H, m) 7.77 (1H, dt, J = 1.6, 7.8 Hz) 7.85-7.87 (1H, m).

6) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (3.60 g, 26.4ミリモル) のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g, 52.8ミリモル) を室温で加えそのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.91 g, 13.2ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1時間撹拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 3:1) で精製し、エチル (2RS, 3

RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.16 g, 82%) を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3456, 1728, 1599, 1477, 1373, 1346, 1180, 1032

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (9H, s) 2.88-3.02 (3H, m) 3.14 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.88 (2H, q, J = 7.4 Hz) 4.99-5.01 (1H, m) 6.86-6.91 (1H, m) 7.07 (1H, s) 7.15-7.18 (2H, m) 7.25-7.27 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.05 g, 10.8ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (10 ml-10 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (11 ml, 22ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。上で得たオイルのテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.26 ml, 16.2ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (2.56 ml, 11.88ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.47 g, 60%) を無色結晶として得た。

mp 136-137°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3263, 1763, 1601, 1477, 1433, 1363, 1234

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.20 (1H, dd, J = 11.1, 13.8 Hz) 2.32 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.23-4.30 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.85 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.01 (1H, s) 7.19-7.31 (3H, m) 7.34-7.40 (3H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.36 g, 6.86ミリモル) のエタノール (60 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.3 ml, 34.3ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した

後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (1.21 g, 55%) を無色結晶として得た。

mp 102-103°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3063, 1597, 1576, 1476, 1429, 1363, 1199¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (9H, s) 2.32 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.75 (1H, dd, J = 3.2, 13.8 Hz) 3.31 (1H, dt, J = 4.0, 9.6 Hz) 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.94-6.96 (1H, m) 7.13 (1H, s) 7.21-7.31 (5H, m) 7.42 (1H, s)

9) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.944ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.189 g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g, 0.99ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.190 g, 0.99ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1、0:1）、その後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.245 g, 53%) を無色結晶として得た。

mp 76-78°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3312, 1639, 1599, 1516, 1425, 1261, 1236, 1201, 1051

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0502】実施例370

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.944ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.187 g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g, 0.99ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.190 g, 0.99ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1、0:1）、その後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.230 g, 50%) を無色結晶として得た。

mp 104-105°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1635, 1514, 1425, 1363, 1298, 1273, 1197, 1103, 1076

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 1.95-2.01 (2H, m) 2.14-2.20 (2H, m) 2.63-2.75 (3H, m) 2.97 (1H, d, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.36 (1H, s) 4.67-4.69 (1H, m) 5.02 (1H, s) 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.87-5.98 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz) 6.86-7.30 (10H, m) 7.47 (1H, s).

【0503】実施例371

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.313 g, 0.985ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0.214 g, 1.04ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.160 g, 1.04ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20 g, 1.04ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (0.307 g, 62%) を無色結晶として得た。

mp 91-93°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3267, 1631, 1572, 1518, 1203, 1037¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (9H, s) 2.74 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.05 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.02 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.77-4.86 (1H, m) 5.05-5.09 (1H, m) 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.01 (1H, d, J = 7.4 Hz) 7.12-7.66 (12H, m) 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0504】実施例372

tert-ブチル(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート

1) 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール

窒素置換した3径フラスコにマグネシウム(12.2g, 502ミリモル)、エーテル(100ml)を加え、4-プロモトルエン(56.1ml, 456ミリモル)のエーテル(200ml)溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。反応容器をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ペンタフルオロプロピオン酸(25g, 152ミリモル)のエーテル(100ml)溶液を滴下し、ゆっくりと室温に戻したのち、3時間加熱還流し、終夜、室温で撹拌した。反応混合物を氷冷し、3規定塩酸でクエンチした。酢酸エチルで希釈し、有機層を分離、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 30:1)を行い、無色透明オイルを得た。これをメタノールに溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温に戻し、1時間撹拌した。反応終了後、6規定塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 5:1)で精製し、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール(20.28g, 56%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3400, 1616, 1518, 1363, 1331, 1213, 1184, 1132¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.37 (3H, s) 2.50 (1H, d, J = 4.8 Hz) 4.98-5.13 (1H, m) 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート

2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール(15.93g, 66.3

ミリモル)の酢酸エチル(200ml)溶液にトリエチルアミン(13.9ml, 99.45ミリモル)を加え、氷冷下でクロロフェニルチオホルメート(10.1ml, 72.8ミリモル)を加え、氷冷下で2時間撹拌した。析出した固体をろ過して除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=30:1)で精製し、O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート(22.82g, 91%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1616, 1591, 1518, 1491, 1290, 1192, 1143¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.39 (3H, s) 6.67 (1H, dd, J = 7.5, 16.5 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.31 (3H, m) 7.37-7.42 (4H, m).

3) 4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン

O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート(16.55g, 44.0ミリモル)のベンゼン(100ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(1.45g, 8.8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ(17.8ml, 66.0ミリモル)を加え、80°Cで5時間撹拌した。反応終了後、ベンゼンを減圧除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン(11.13g,)を無色透明オイルとして得た。これは若干のスズ化合物と思われる不純物が含まれるが、このまま次の反応に用いた。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1518, 1464, 1377, 1315, 1203, 1118, 1080, 1030¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (3H, s) 3.26 (2H, t, J = 18.8 Hz) 7.16 (4H, s).

4) 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン

4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン(9.97g, 39.4ミリモル)の四塩化炭素(300ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.33g, 1.97ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド(8.50g, 47.3ミリモル)を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 50:1, 20:1)で精製し、1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン(3.66g, 31%(2工程の収率))を無色結晶として得た。

mp 62-63°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1518, 1437, 1323, 1190, 1101, 10

70, 1045

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 3.31 (2H, t, $J = 17.8$ Hz) 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
5) エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート

エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2.74 g, 12.08 ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.49 g, 12.08 ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分攪拌した後、1-(ブロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン (3.66 g, 12.08 ミリモル) のジメトキシエタン (15 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、0.5 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1, 10:1) で精製し、エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (4.64 g, 86%) を無色結晶として得た。

mp 81-82°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1738, 1693, 1572, 1425, 1317, 1195, 1028

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz) 3.25 (2H, t, $J = 18.3$ Hz) 3.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz) 4.05-4.14 (2H, m) 4.54 (1H, t, $J = 7.5$ Hz) 7.16-7.23 (4H, m) 7.37 (1H, t, $J = 8.1$ Hz) 7.51-7.54 (1H, m) 7.77-7.81 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

6) エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート 塩化亜鉛 (2.70 g, 19.84 ミリモル) のエーテル懸濁液 (30 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g, 39.68 ミリモル) を室温で加えそのまま 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (4.45 g, 9.92 ミリモル) のエーテル (20 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 5:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (3.95 g, 89%) を無色透明オイルとして得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3450, 1709, 1576, 1518, 1435, 1315, 1195, 1113, 1030

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 0.91 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) 2.87-3.02 (3H, m) 3.18 (1H, d, $J = 2.6$ Hz) 3.25 (2H, t, $J = 18.2$ Hz) 3.88 (2H, q, $J = 6.8$ Hz) 5.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz) 7.04-7.17 (4H, m) 7.26-7.28 (3H, m) 7.41-7.42 (1H, m).

7) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸
エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (3.84 g, 8.52 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で 1 規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 17 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を 1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (2.85 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 150-151°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 2500-3300, 1693, 1433, 1315, 1238, 1194, 1103, 1078, 1030

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.87-3.05 (3H, m) 3.24 (2H, t, $J = 18.4$ Hz) 5.09 (1H, d, $J = 4.0$ Hz) 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.24-7.29 (3H, m) 7.41 (1H, s).

8) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (2.75 g, 6.50 ミリモル) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.36 ml, 9.75 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (1.54 ml, 7.15 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.54 g, 93%) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3234, 1761, 1435, 1317, 1194, 10

30, 912

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.17-2.36 (2H, m) 3.28 (2H, t, $J = 18.6$ Hz) 4.19-4.30 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz) 7.03 (2H, d, $J = 7.6$ Hz) 7.27-7.38 (3H, m).

9) *tert*-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.43 g, 5.79ミリモル) のアセトニトリル (40ml) 溶液にジ-*tert*-ブチルジカーボネート (1.52 g, 6.95ミリモル) と4-(ジメチルアミノ)ピリジン (71mg, 0.579ミリモル) を順に加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、*tert*-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.77 g, 92%) を無色結晶として得た。

mp 136-138°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1813, 1724, 1358, 1315, 1251, 1195, 157, 1076, 1028

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.58 (1H, dd, $J = 8.8, 14.4$ Hz) 2.88 (1H, dd, $J = 4.6, 14.4$ Hz) 3.21 (2H, t, $J = 18.4$ Hz) 4.77-4.87 (1H, m) 5.64 (1H, d, $J = 7.0$ Hz) 6.67 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) 6.99-7.03 (3H, m) 7.12-7.19 (2H, m) 7.24-7.30 (1H, m).

10) *tert*-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート

tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.66 g, 5.12ミリモル) のメタノール-テトラヒドロフラン (20ml-20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6.2ml, 6.2ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート (2.11 g, 83%) を無色結晶として得た。

mp 156-157°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3348, 1682, 1531, 1444, 1311, 1244, 1178, 1032

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.34 (9H, s) 2.59-2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t, $J = 18.4$ Hz) 3.49 (1H, br) 4.09 (1H, br) 4.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz) 4.91 (1H, br) 7.08-7.20 (4H, m) 7.26-7.29 (3H, m) 7.1 (1H, s).

【0505】実施例373

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール
tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート (2.00 g, 4.05ミリモル) のクロロホルム (20ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温で一時間撹拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (1.08 g, 68%) を無色結晶として得た。

mp 109-110°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3000-3300, 1576, 1518, 1433, 1317, 1078, 1028

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 1.60 (2H, br) 2.35 (1H, d, $J = 10.2, 13.4$ Hz) 2.75 (1H, dd, $J = 3.0, 13.6$ Hz) 3.18-3.36 (3H, m) 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) 7.10-7.35 (7H, m) 7.41 (1H, s).

2) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (153mg, 0.801ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (154g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.30g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめ

たガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.284 g, 66%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2ClF_6$ として

計算値: C, 61.55; H, 3.92; N, 2.47

実測値: C, 61.27; H, 3.75; N, 2.45

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3265, 1641, 1626, 1516, 1425, 1236, 1178, 1032

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 10.8, 14.1 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.29 (2H, t, J = 18.0 Hz) 3.91 (1H, s) 4.70-4.77 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 2.2 Hz) 5.95 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.90-6.96 (1H, m) 7.03 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz) 7.17-7.36 (7H, m) 7.43-7.56 (3H, m) 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz) 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0506】実施例374

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (151 mg, 0.801ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123 mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.284 g, 66%) を無色結晶として得た。

mp 176-177°C

元素分析値 $C_{34}H_{27}NO_2ClF_5$ として

計算値: C, 63.89; H, 4.83; N, 2.48

実測値: C, 63.70; H, 4.85; N, 2.22

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3281, 1635, 1518, 1433, 1315, 11

97, 1030

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 1.95-2.04 (2H, m) 2.16-2.28 (2H, m) 2.64-2.68 (2H, m) 2.75 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 2.97 (1H, dd, J = 4.5, 14.7 Hz) 3.28 (2H, t, J = 18.3 Hz) 4.01 (1H, br) 4.62-4.71 (1H, m) 5.05 (1H, d, J = 2.7 Hz) 5.74 (1H, d, J = 7.8 Hz) 5.95 (1H, dt, J = 5.7, 11.4 Hz) 6.29 (1H, d, J = 11.7 Hz) 6.88 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz) 7.03 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.0-7.36 (8H, m) 7.48 (1H, s).

【0507】実施例375

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロフェニル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (176 mg, 0.849ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (163 mg, 0.849ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (130 mg, 0.849ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (318 mg, 0.809ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロフェニル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (330 mg, 70%) を無色結晶として得た。

mp 216-217°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2Cl_2F_5$ として

計算値: C, 59.81; H, 3.81; N, 2.41

実測値: C, 59.75; H, 3.81; N, 2.41

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3260, 1637, 1539, 1319, 1180, 1118, 1030

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.0, 14.6 Hz) 3.30 (2H, t, J = 18.2 Hz) 3.74 (1H, br) 4.72-4.84 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.96 (1H, d, J = 8.6 Hz) 7.11-7.58 (12H, m) 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0508】実施例376

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2-ブromo-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン

2-ブromo-p-クレゾール(10ml, 82.7ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)溶液に炭酸カリウム(17.2g, 124ミリモル)、塩化メタリル(9.8ml, 99.2ミリモル)を加え、100℃で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、2-ブromo-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン(19.67g, 99%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 1658, 1604, 1494, 1452, 1377, 1286, 1251, 1230, 1207, 1153

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.84 (3H, s) 2.25 (3H, s) 4.45 (2H, s) 4.98-5.00 (1H, m) 5.13-5.14 (1H, m) 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.99-7.03 (1H, m) 7.35-7.36 (1H, m).

2) 3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

2-ブromo-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン(5.0g, 20.7ミリモル)のトルエン(100ml)溶液に2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(1.45g, 8.8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ(8.34ml, 31ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 50:1)で精製し、3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン(3.70g, 100%)を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 1612, 1489, 1464, 1192, 991

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (6H, s) 2.29 (3H, s) 4.20 (2H, s) 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.90-6.92 (2H, m).

3) エチル3-(3-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート

3,3,5-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン(9.42g, 58ミリモル)の四塩化炭素(300ml)溶液に2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.48g, 2.9ミリモル)、N-ブroomsクシンイミド(10.84g, 60.9ミリモル)を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮し、臭素体を得た。エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(13.15g, 58ミリモル)のジメトキシエタン(100ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 2.32g, 58ミリモル)を加え、氷冷下で30分撹拌した後、臭素体(5

8ミリモル)のジメトキシエタン(150ml)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、0.5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1, 15:1)で精製し、エチル3-(3-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート(14.04g, 63%)を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 1738, 1693, 1612, 1572, 1487, 1469, 1423, 1365, 1228, 1192

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.24 (3H, s) 1.28 (3H, s) 3.27 (2H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz) 4.06-4.17 (4H, q, J = 7.2 Hz) 6.65 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.89-6.90 (1H, m) 6.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz) 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz) 7.51 (1H, ddd, J = 1.2, 2.2, 8.0 Hz) 7.77 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.85-7.86 (1H, m).

4) エチル(2RS,3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛(9.90g, 72.6ミリモル)のエーテル懸濁液(140ml)に水素化ホウ素ナトリウム(5.50g, 145.2ミリモル)を室温で加えそのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-(3-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート(14.04g, 36.3ミリモル)のエーテル(50ml)溶液を加え、室温で1.5時間撹拌した。3規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 5:1)で精製し、エチル(2RS,3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート(12.07g, 86%)を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 3460, 1726, 1487, 1467, 1373, 1190, 1032, 987

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (3H, s) 1.29 (3H, s) 2.89-2.97 (3H, m) 3.18 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 4.18 (2H, s) 4.98-4.99 (1H, m) 6.03 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.78-6.84 (2H, m) 7.24-7.28 (3H, m) 7.40-7.42 (1H, m).

5) (4RS,5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ

ラン-5-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
エチル(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-
2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフ
ラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート
(11.44g, 29.4ミリモル)のテトラヒドロフ
ラン-エタノール(60ml-60ml)溶液に室温で1
規定の水酸化ナトリウム(60ml, 60ミリモル)を
加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減
圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで
抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ
過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。このテトラヒ
ドロフラン(300ml)溶液にトリエチルアミン
(6.2ml, 44.1ミリモル)、ジフェニルリン酸
アジド(7.6ml, 35.3ミリモル)を加え、4時
間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、
水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水
硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキ
サン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-
5-(3-クロロフェニル)-4-[(3, 3-ジメチル-
2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-
1, 3-オキサゾリジン-2-オン(8.11g, 77
%)を無色結晶として得た。

mp 183-184°C

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 3271, 1759, 1489, 1236, 1194

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.29, 1.30 (each s, 6H) 2.1
5 (1H, dd, J = 11.4, 13.8 Hz) 2.27 (1H, dd, J = 3.
9, 13.8 Hz) 4.18-4.25 (3H, m) 4.98 (1H, s) 5.75 (1
H, d, J = 7.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.74-6.
79 (2H, m) 7.25-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロ
フェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-
ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-
[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラ
ン-5-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(5.33g, 14.9ミリモル)のエタノール(10
0ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(9.3
ml, 74.5ミリモル)を加え、5時間加熱還流し
た。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希
釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、
減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)
で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-ク
ロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒ
ドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール(3.
68g, 74%)を無色結晶として得た。

mp 83-86°C

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 3000-3300, 1597, 1574, 1487, 14
69, 1192, 1076, 987

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (3H, s) 1.31 (3H, s)
2.28 (1H, dd, J = 7.5, 13.8 Hz) 2.70 (1H, dd, J =
3.3, 13.8 Hz) 3.21-3.27 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.66
(1H, d, J = 5.1 Hz) 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.84-
6.88 (2H, m) 7.24-7.33 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニ
ル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベ
ンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル}-
4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(242mg,
1.27ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミ
(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミ
ノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(243mg, 1.
27ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1
水和物(195mg, 1.27ミリモル)を加え、最後
に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェ
ニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベ
ンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール(0.40g,
1.21ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸
エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめ
たガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減
圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で
精製し、N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェ
ニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-
ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチ
ル}-4-フルオロ-1-ナフトアミド(383mg, 68
%)を無色結晶として得た。

mp 131-133°C

元素分析値C₃₀H₂₇NO₃Cl·H₂Oとして

計算値: C, 71.63; H, 5.81; N, 2.78

実測値: C, 71.28; H, 5.54; N, 2.79

IR_{max}^{KBr}(cm⁻¹): 3281, 1641, 1626, 1518, 1487, 14
64, 1425, 1261, 1236, 1194

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.22 (3H, s) 1.27 (3H, s)
2.71 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 3.00 (1H, dd, J =
4.2, 14.4 Hz) 4.12 (1H, d, J = 4.2 Hz) 4.21 (2H, d,
J = 0.9 Hz) 4.69-4.78 (1H, m) 5.08-5.10 (1H, m)
5.83 (1H, d, J = 7.5 Hz) 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz)
6.91-7.02 (3H, m) 7.16 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz)
7.27-7.38 (3H, m) 7.45-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J
= 8.1 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0509】実施例377

N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-
1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフ
ラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル}-6,
7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カ
ルボキサミド
6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-
カルボン酸(239mg, 1.27ミリモル)のN,

N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (243 mg, 1.27 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (195 mg, 1.27 mmol) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.21 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (326 mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp 149-150°C

元素分析値 $C_{31}H_{32}NO_3Cl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 72.86; H, 6.51; N, 2.74

実測値: C, 73.04; H, 6.26; N, 3.04

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3304, 1635, 1514, 1487, 1192, 1076, 987, 910

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

【0510】実施例378

5-クロロ-N- (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (260 mg, 1.26 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (242 mg, 1.26 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (193 mg, 1.26 mmol) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.20 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N- (1RS, 2SR)-2-(3-

クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (473 mg, 76%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_3Cl_2$ として

計算値: C, 69.23; H, 5.23; N, 2.69

実測値: C, 69.02; H, 5.04; N, 2.71

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3271, 1639, 1572, 1520, 1487, 1194, 908

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 1.23 (3H, s) 1.26 (3H, s) 2.70 (1H, dd, J = 11.0, 14.6 Hz) 2.99 (1H, dd, J = 4.4, 14.8 Hz) 4.21 (2H, s) 4.71-4.78 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.2 Hz) 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.90-6.93 (2H, m) 7.22-7.64 (9H, m) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0511】実施例379

N- (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン

三径フラスコにマグネシウム (7.14 g, 294 mmol) のエーテル懸濁液 (200 ml) にp-プロモトルエン (34 ml, 276 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。その後、室温で、トリメチルアセトニトリル (25 ml, 226 mmol) のエーテル (100 ml) 溶液を加え、二時間撹拌した。ついで、氷冷し、6規定塩酸を滴下し、30分、室温で撹拌した。エーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 0、10: 1) で精製し、2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン (10.94 g, 27%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 1672, 1608, 1477, 1396, 1365, 1278, 960

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 1.35 (9H, s) 2.38 (3H, s) 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) 1-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-メチルベンゼン

2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン (4.69 g, 26.6 mmol) の入ったナスコルに、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (10 g, 45.2 mmol) を滴下し、80-85°Cで終夜撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、1-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）-4-メチルベンゼン（5.16 g, 77%）を無色透明オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1618, 1518, 1485, 1464, 1308, 1286, 1259, 1209, 1093, 1072, 976

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.37 (3H, s) 7.15-7.19 (2H, m) 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz).

3) エチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート

1-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）-4-メチルベンゼン（4.52 g, 22.8ミリモル）の四塩化炭素（150 ml）溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル（188 mg, 1.14ミリモル）、N-ブロモスクシンイミド（4.06 g, 22.8ミリモル）を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。臭素体を得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル 3-（3-クロロフェニル）-3-オキソプロピオネート（5.17 g, 22.8ミリモル）のジメトキシエタン（60 ml）溶液を氷冷し、水素化ナトリウム（60%, 0.92 g, 22.8ミリモル）を加え、氷冷下で15分撹拌した後、臭素体（22.8ミリモル）のジメトキシエタン（40 ml）溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1、15:1）で精製し、エチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート（7.44 g, 77%）を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1691, 1570, 1483, 1425, 1367, 1259, 1093, 1072

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz) 3.34 (2H, d, J = 7.5 Hz) 3.96-4.15 (2H, m) 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz) 7.21-7.45 (5H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.78-7.90 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート塩化亜鉛（4.94 g, 36.2ミリモル）のエーテル懸濁液（70 ml）に水素化ホウ素ナトリウム（2.74 g, 72.4ミリモル）を室温で加えそのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート（7.59 g, 18.1ミリモル）のエーテル（50 ml）溶液を加え、室温で1時間撹拌した。1規

定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=15:1、10:1、5:1）で精製し、エチル（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（6.12 g, 80%）を淡黄色オイルとして得た。

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3454, 1712, 1616, 1597, 1576, 1483, 1398, 1371, 1398, 1286, 1259, 1190

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.00 (9H, s) 2.90-3.04 (2H, m) 3.11 (1H, d, J = 1.8 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 5.03 (1H, d, J = 2.2 Hz) 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.25-7.29 (5H, m) 7.42 (1H, s).

5) （2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオン酸

エチル（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（5.88 g, 13.8ミリモル）のテトラヒドロフラン-エタノール（30 ml-30 ml）溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム（28 ml, 28ミリモル）を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオン酸（4.24 g, 77%）を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300, 1709, 1599, 1574, 1483, 1413, 1398, 1369, 1286, 1259

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.90-3.05 (3H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz) 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.25-7.28 (5H, m) 7.42 (1H, s).

6) （4RS, 5SR）-5-（3-クロロフェニル）-4-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオン酸（4.09 g, 10.3ミリモル）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液にトリエチルアミン（2.16 ml, 15.45ミリモル）、ジフェニルリン酸アジド（2.67 ml, 12.36ミリモル）を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和重曹

水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.97g, 98%)を無色結晶として得た。

mp 188-190°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3246, 1739, 1437, 1369, 1286, 1238, 1078

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.27 (1H, dd, J = 10.8, 13.1 Hz) 2.36 (1H, dd, J = 4.2, 12.8 Hz) 4.23-4.31 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.29 (1H, m) 7.32-7.38 (5H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.82g, 9.70ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(6.1ml, 48.5ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(2.56g, 72%)を無色結晶として得た。

mp 105-107°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3352, 1597, 1483, 1286, 1259, 1093, 1068, 1037, 1008, 978

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.38 (1H, dd, J = 10.6, 13.6 Hz) 2.80 (1H, dd, J = 2.8, 13.2 Hz) 3.27-3.36 (1H, m) 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.42 (1H, s).

8) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフトレン-1-カルボン酸(216mg, 1.15ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(220mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg, 1.15ミリモル)を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(0.40g, 1.09ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(316mg, 54%)を無色結晶として得た。

mp 104-106°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3244, 1639, 1626, 1599, 1516, 1425, 1286, 1261, 1091, 1072, 1008, 978

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.82 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.4, 14.4 Hz) 3.85 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.10 (1H, dd, J = 5.0, 7.6 Hz) 7.19-7.56 (10H, m) 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0512】実施例380

N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(216mg, 1.15ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(220mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg, 1.15ミリモル)を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(0.40g, 1.09ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(316mg, 54%)を無色結晶として得た。

mp 119-120°C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3265, 1635, 1516, 1485, 1286, 12

59

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, $J = 7.4$ Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, $J = 11.8$ Hz) 6.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

【0513】実施例381

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (238 mg, 1.15ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (220 mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (176 mg, 1.15ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.40 g, 1.09ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (252 mg, 42%) を無色結晶として得た。

mp 99-101°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3260, 1635, 1521, 1286, 1093, 1072, 1037, 1008, 978, 908

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.79 (1H, dd, $J = 11.1, 14.4$ Hz) 3.02 (1H, dd, $J = 3.6, 14.1$ Hz) 4.74-4.82 (1H, m) 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) 6.02 (1H, d, $J = 8.7$ Hz) 7.15-7.41 (10H, m) 7.53-7.57 (3H, m) 8.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0514】実施例382

酢酸 (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.359 g (0.675ミリモル)、無水酢酸 2 ml

1、ピリジン 5 ml の混合物を 100°C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.347 g 収率 90%

mp 176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.91-2.05 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.13-2.32 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 15.2 Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.7 Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 5.81-6.06 (3H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 7.2 Hz), 6.97-7.15 (7H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3241, 1746, 1642, 1512, 1275, 1236, 1113, 772 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_4$: C, 64.92; H, 4.92; N, 2.44. Found: C, 64.87; H, 4.84; N, 2.30.

【0515】実施例383

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル メチル

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.301 g (0.566ミリモル)、コハク酸モノメチルモノクロリド 0.10 ml (0.85ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.14 g (1.13ミリモル) のアセトニトリル 15 ml 溶液を 80°C で 2 時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。白色固体 収量 0.365 g 収率 100% 酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 170-171°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.61-2.81 (7H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.50 (3H, s), 4.87-4.97 (1H, m), 5.85 (1H, td, $J = 5.2$ Hz, 11.9 Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 5.90 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3239, 1742, 1640, 1512, 1223, 1165, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{NO}_6$: C, 63.25; H, 5.00; N, 2.17. Found: C, 63.21; H, 5.03; N, 2.13.

【0516】実施例384

コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル水素

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.566g (1.065ミリモル)とコハク酸クロリド 0.41g (2.66ミリモル)のアセトニトリル 30ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.26g (2.13ミリモル)を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30ml を加え、そのまま 0.5時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.466g 収率 69%

mp 154-155℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.01 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.58-2.77 (7H, m), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.06 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 6.98-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3243, 3067, 2940, 1734, 1640, 1512, 1211, 1155, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₃₀F₅NO₆·0.5H₂O: C, 61.87; H, 4.88; N, 2.19. Found: C, 61.78; H, 4.77; N, 2.15.

【0517】実施例385

コハク酸ナトリウム(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル

コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル水素 165mg (0.261ミリモル)のテトラヒドロフラン 2ml 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.26ml (0.26ミリモル)を加え、室温で5分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 130mg 収率 76%

mp 165-170℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.60-2.75 (7H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.1 Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3400-2900, 1730, 1640, 1534, 1514, 1200, 1159, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₉F₅NO₆Na·2.0H₂O: C, 57.48; H, 4.82; N, 2.03. Found: C, 57.49; H, 4.46; N, 1.88.

【0518】実施例386

N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルエステル

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.304g (0.572ミリモル)、BOC-グリシン 0.12g (0.69ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.14g (1.14ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16g (0.86ミリモル)のアセトニトリル 10ml 溶液を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色固体 収量 0.411g 収率 100%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、白色粉末を得た。

mp 151-152℃; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.41 (9H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.91-4.06 (2H, m), 4.91-5.00 (1H, m), 5.07 (1H, br t, J = 4.5 Hz), 5.68 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.86 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.02 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.11 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3370, 3310, 2936, 1750, 1684, 1638, 1512, 1225, 1196, 1157, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₇F₅N₂O₆: C, 62.79; H, 5.42; N, 4.07. Found: C, 62.60; H, 5.49; N, 4.00.

【0519】実施例387

グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩

N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル0.351g (0.510ミリモル)、濃塩酸0.3ml、メタノール8mlの混合物を50℃で1時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.270g 収率85%

mp 174-177°C(dec.); ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.8-1.96 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.63-2.72 (3H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86-4.98 (1H, m), 5.69-5.79 (2H, m), 6.04 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.24 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.6 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.10-7.17 (5H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3283, 3100-2800, 1744, 1640, 1514, 1271, 1233, 1200, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₀ClF₅N₂O₄·0.5H₂O: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.42. Found: C, 58.46; H, 4.84; N, 4.51.

【0520】実施例388

コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド0.664g (1.245ミリモル)とコハク酸クロリド0.48g (3.11ミリモル)のアセトニトリル30ml溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.30g (2.49ミリモル)を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水30mlを加え、そのまま0.5時間撹拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量0.438g 収率56%

mp 181-182°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ

2.70-2.76 (4H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.93-5.02 (1H, m), 5.94 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01-7.32 (8H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz); IR (KBr) 3308, 3100-2800, 1740, 1723, 1640, 1624, 1530, 1516, 1235, 1179, 1119 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₅F₅N₂O₅: C, 60.67; H, 3.98; N, 2.21. Found: C, 60.37; H, 3.76; N, 2.05.

【0521】実施例389

コハク酸ナトリウム(1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル

コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素242mg (0.382ミリモル)のテトラヒドロフラン2ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.38ml (0.38ミリモル)を加え、室温で5分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量165mg 収率66%

mp 192-198°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.42-2.64 (4H, m), 2.81 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 13.5 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.73 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 51.8 Hz), 7.08-7.42 (10H, m), 7.50 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.3 Hz); IR (KBr) 3304, 1738, 1842, 1574, 1530, 1514, 1119 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₄F₅N₂O₅Na·1.0H₂O: C, 57.06; H, 3.89; N, 2.08. Found: C, 56.79; H, 3.86; N, 1.90.

【0522】実施例390

N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド0.486g (0.911ミリモル)、BOC-グリシン0.19g (1.09ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.22g (1.82ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.26g (1.37ミリモル)のアセトニトリル20ml溶液

を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.582 g 収率93%

mp 126-127°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.6 Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, 17.4 Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 5.9$ Hz, 1.9 Hz), 4.98-5.09 (2H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.2 Hz), 6.08 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 9.9 Hz), 7.08-7.19 (6H, m), 7.32 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3360, 3297, 2982, 1746, 1682, 1642, 1530, 1514, 1227, 2300, 1161, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$: C, 60.87; H, 4.67; N, 4.06. Found: C, 60.73; H, 4.65; N, 4.05.

【0523】実施例391

グリシン (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル 0.404 g (0.585ミリモル)、濃塩酸 0.4 ml、メタノール 6 ml の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.331 g 収率90%

mp 209-212°C (dec.); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.78 (1H, dd, $J = 11.9$ Hz, 14.3 Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 14.3 Hz), 3.95 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.249 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 52.7 Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.14-7.28 (6H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3301, 3100-2800, 1740, 1644, 1514, 1275, 1235, 1206, 1121 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 56.66; H, 4.12; N, 4.40. Found: C, 56.81; H, 4.35; N, 4.62.

【0524】実施例392

コハク酸 (1RS, 2SR) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピル水素 N- [(1RS, 2SR) -1- (4-tert-ブチルベ

ンジル) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド 0.499 g (0.985ミリモル) とコハク酸クロリド 0.38 g (2.46ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.97ミリモル) を加え、70°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.325 g 収率54%

mp 161-162°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.63-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.97 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); IR (KBr) 3300-3020, 2961, 1734, 1644, 1532, 1213, 1165, 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.34; H, 5.57; N, 2.28. Found: C, 66.28; H, 5.34; N, 2.28.

【0525】実施例393

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピルコハク酸 (1RS, 2SR) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピル水素 217 mg (0.358ミリモル) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36ミリモル) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 200 mg 収率89%

mp 174-178°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 14.4 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3245, 2965, 1730, 1640, 1574, 1418, 1115, 785 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_5 \cdot \text{Na} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C, 63.16; H, 5.30; N, 2.17. Found: C, 62.93; H, 5.57; N, 2.04.

【0526】実施例394

コハク酸 (1RS, 2SR) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロピル水素 5-クロロ-N- [(1RS, 2SR) -2- (4-フルオロ

フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 0.549 g (1.094 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.42 g (2.73 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.27 g (2.19 ミリモル) を加え、70°C で 3 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.408 g 収率 62%

mp 228-229°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.65-2.79 (4H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 13.5 Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 14.1 Hz), 4.94-5.04 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.08-7.23 (5H, m), 7.38 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3300-2640, 1730, 1636, 1528, 1510, 1323, 1221, 1177, 1155, 1109 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 61.30; H, 4.08; N, 2.31. Found: C, 61.21; H, 3.72; N, 2.36.

【0527】実施例 395

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル水素 214 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36 ミリモル) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色非晶粉末 収量 132 mg

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 - CD_3OD , 300 MHz) δ 2.54-2.79 (4H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 11.7$ Hz, 14.1 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 14.0 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.04-7.22 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47-7.55 (6H, m), 8.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3650-2940, 1730, 1640, 1574, 1539, 1512, 1327, 1159, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{NO}_5\text{Na} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C, 57.84; H, 3.95; N, 2.18. Found: C, 57.68; H, 3.97; N, 2.13.

【0528】実施例 396

コハク酸 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピル水素 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミド 0.278 g (0.508 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.20 g (1.27 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.12 g (1.02 ミリモル) を加え、70°C で 3 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.184 g 収率 56%

mp 196-197°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.71-2.75 (4H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 14.4 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 14.7 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.01-7.16 (6H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.1 Hz), 7.38-7.54 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); IR (KBr) 3285-2620, 1728, 1512, 1279, 1223, 1159, 1084 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.54; H, 3.68; N, 2.13. Found: C, 58.76; H, 3.85; N, 2.31.

【0529】実施例 397

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピル水素 145 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.22 ml (0.22 ミリモル) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 79 mg

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6 - CD_3OD , 300 MHz) δ 2.54-2.76 (4H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 3.5$ Hz, 14.3 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.03-7.14 (6H, m), 7.25 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J

= 6.5 Hz, 8.6 Hz), 7.50-7.53 (4H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3630-2930, 1728, 1642, 1601, 1574, 1512, 1279, 1227, 1157, 1084 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_7\text{Na}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 55.18; H, 3.62; N, 2.01. Found: C, 55.41; H, 3.67; N, 2.00.

【0530】

【発明の効果】本発明の化合物(I)および化合物(I')は、優れたコレステリルエステル転送蛋白阻害作用等を有するので、これらの化合物を含有する医薬製剤は、例えば、脂質低下剤等として安全かつ有利に用いることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)
A 6 1 K 31/275		A 6 1 K 31/275	4 C 0 5 6
31/341		31/341	4 C 0 6 2
31/343		31/343	4 C 0 8 6
31/351		31/351	4 C 2 0 6
31/357		31/357	4 H 0 0 6
31/36		31/36	
31/381		31/381	
31/42		31/42	
31/426		31/426	
31/44		31/44	
31/4409		31/4409	
31/47		31/47	
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	
9/04		9/04	
9/10		9/10	
43/00	1 1' 1	43/00	1 1 1
	1 2 3		1 2 3
C 0 7 C 233/19		C 0 7 C 233/19	
233/21		233/21	
233/22		233/22	
233/60		233/60	
233/63		233/63	
233/73		233/73	
235/48		235/48	
235/66		235/66	
235/82		235/82	
235/84		235/84	
237/48		237/48	
255/57		255/57	
255/60		255/60	
271/16		271/16	
271/22		271/22	
275/28		275/28	
311/17		311/17	
323/40		323/40	
323/60		323/60	
C 0 7 D 213/40		C 0 7 D 213/40	
213/61		213/61	
213/64		213/64	

(308) 02-293764 (P2002-A64)

213/65
215/50
261/12
277/28
307/52
307/54
307/79
309/38
317/46
317/68
319/20
321/10
333/24
333/54
333/68
// C O 7 M 7:00
9:00

213/65
215/50
261/12
277/28
307/52
307/54
307/79
309/38
317/46
317/68
319/20
321/10
333/24
333/54
333/68
C O 7 M 7:00
9:00

(72)発明者 山本 敏弘
大阪府吹田市山田西1丁目7番C-1206号

Fターム(参考) 4C022 AA05
4C023 EA11
4C033 AD10
4C037 AA01 HA30 PA01
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA13
BA28 BA42 BB04 BB07 CA01
CA02 CA42 CB04 DA01 DA08
DA28 FA03
4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03
AF05
4C062 CC41
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BA03
BA06 BA07 BA08 BA13 BA15
BA16 BA17 BC29 BC67 BC82
MA01 MA04 NA14 NA15 ZA36
ZC31 ZC33
4C206 AA01 AA02 AA03 BA07 GA26
HA14 MA01 MA04 NA14 ZA36
ZC33 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 BJ20
BJ30 BJ50 BM10 BM30 BM71
BM72 BM73 BN10 BP30 BP60
BR60 BR70 BT12 BV22 BV42
BV53 BV62 BV72 RA10 RA12
TA04 TB40 TB52